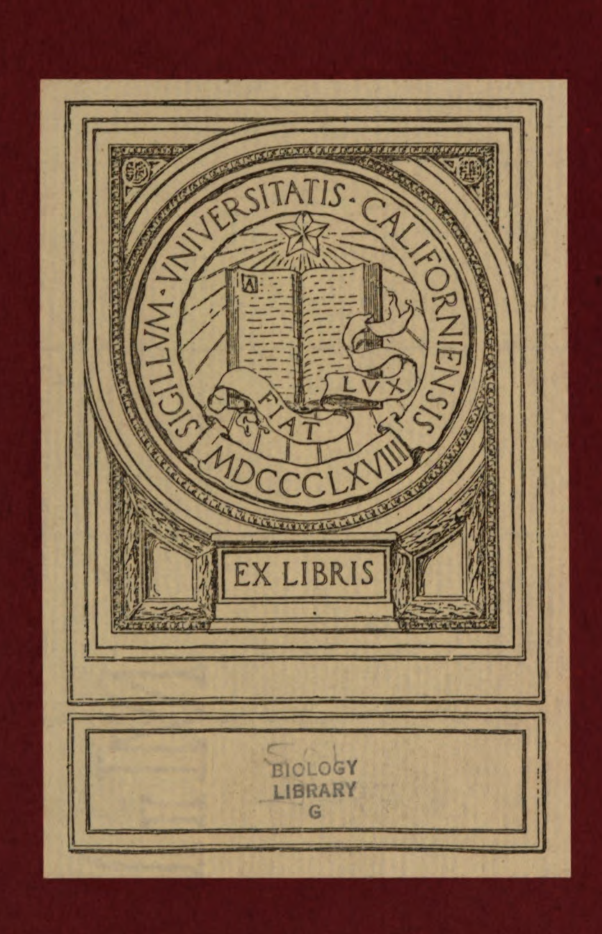
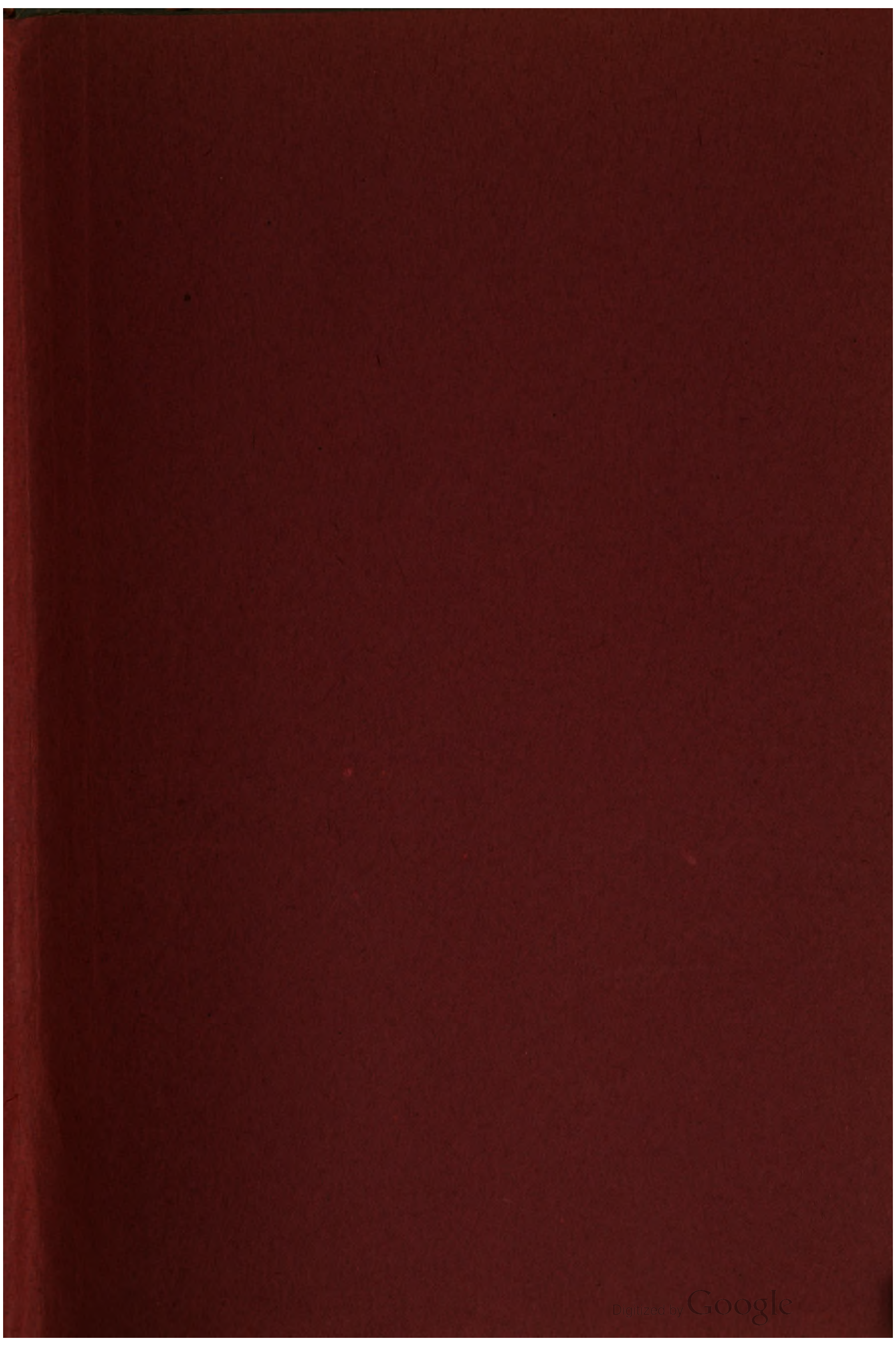
A. Dieudonné u. W. Weichardt

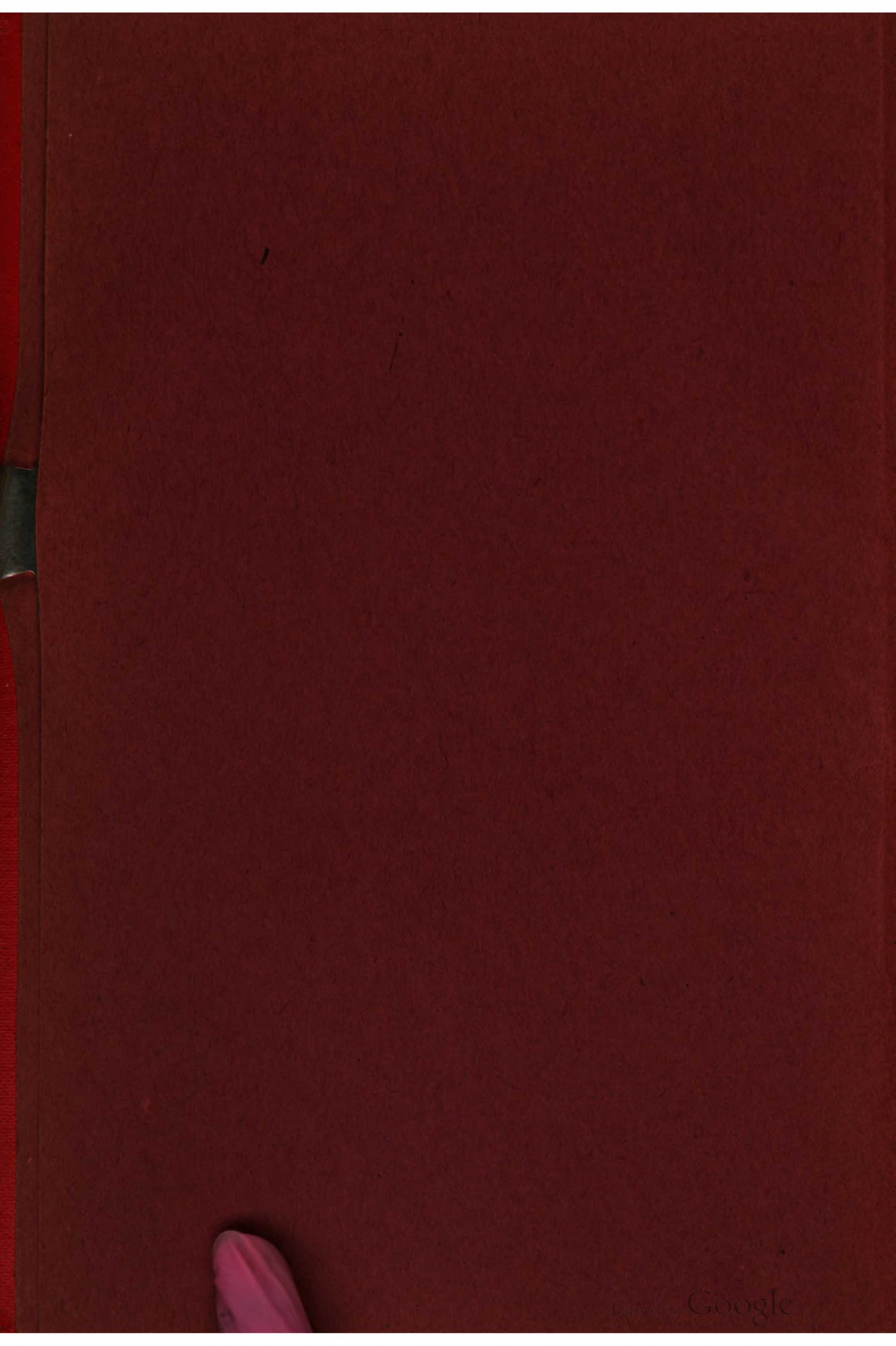
Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie

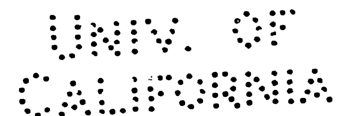
Zehnte Auflage


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS









Immunität
Schutzimpfung und Serumtherapie

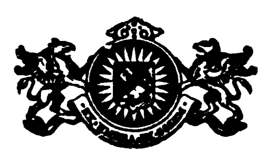
Von

Geh. Rat Prof. Dr. A. Dieudonné

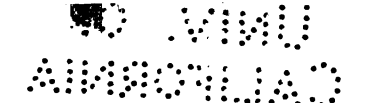
und

Prof. Dr. W. Weichardt

Zehnte umgearbeitete Auflage



Leipzig
Verlag von Johann Ambrosius Barth
1920



1.	Auflage	erschien	1895
2.	"	"	1900
3.	"	"	1903
4.	"	"	1905
5.	"	"	1908
6.	"	"	1909
7.	"	"	1911
8.	"	"	1913
9.	"	"	1918
10.	"	"	1920

Druck von Grimme & Trömel in Leipzig.

Vorwort zur zehnten Auflage.

Die alte Einteilung des Stoffes haben wir aus praktisch-didaktischen Gründen beibehalten.

Alle neueren Forschungen, insbesondere physikalisch-chemische Ausführungen, welche auf dem Gebiete der Immunitätswissenschaft gewonnen worden sind, haben in den letzten Jahren in steigendem Maße Nachbargebiete befruchtet. Wir waren deshalb bemüht, bei der zehnten Auflage die neueste Literatur auch dieser Gebiete zu berücksichtigen und ihre Zusammenhänge mit den gesicherten Kenntnissen der Immunitätswissenschaft herauszuarbeiten.

Was die Literatur anbetrifft, so ist sie derartig groß, daß sie nur Belastung sein würde und unvollständig aufgenommen werden könnte. Es sei deshalb auf die Sammelwerke von Kolle-Wassermann, Kraus-Levaditi, die Ergebnisse der Immunitätsforschung von Weichardt und die Zeitschrift für Immunitätsforschung hingewiesen.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, allen Fachgenossen, die uns durch Ratschläge bei der Neubearbeitung unterstützt haben, zu danken.

München und **Erlangen**, im Februar 1920.

Die Verfasser.

Vorwort zur ersten Auflage.

Durch die Einführung der Serumtherapie in die Praxis hat sich das Interesse für die Lehre von der Immunität auch weit über die bakteriologischen Kreise hinaus verbreitet. Die Literatur über diesen Gegenstand ist im Laufe besonders der letzten Jahre derartig angewachsen und außerdem in den verschiedensten Zeitschriften so zerstreut, daß es für den nicht speziell mit diesen Fragen beschäftigten Arzt schwierig ist, dieselbe zu übersehen. Wenn ich nun, einer Aufforderung der Verlagsbuchhandlung folgend, es unternehme, eine zusammenfassende Übersicht über den jetzigen Stand der Lehre von der Immunität mit besonderer Berücksichtigung der Blutserumtherapie zu geben, so bin ich mir wohl bewußt, daß dieselbe bei dem großen vorliegenden Material auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen kann. Speziell bei der Serumtherapie ist gerade in der allerneuesten Zeit unter dem Einfluß des Erfolges des Diphtherieheilserums eine wahre Hochflut von teilweise nur vorläufigen Mitteilungen erschienen, von denen leicht die eine oder andere übersehen werden konnte. Trotzdem hoffe ich, wird sich das Werkchen zur raschen Orientierung auf dem Gebiete der Immunitätslehre eignen.

Berlin, im September 1895.

A. Dieudonné.

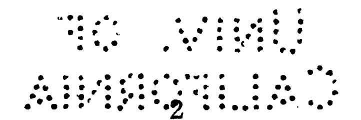
Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Unter Immunität verstehen wir die schon seit langem bekannte und alltäglich zu beobachtende Erscheinung, daß sich gewisse Individuen oder ganze Tierklassen unter genau denselben Bedingungen einer Infektion gegenüber widerstandsfähig zeigen, welche für andere verderblich ist. Mit der Erforschung der Ätiologie der Infektionskrankheiten, die eine Reinzucht der Krankheitserreger und dadurch die Gewinnung von künstlichem Impfmaterial ermöglichte, wurde die Lehre von der Immunität so weit gefördert, daß wir zurzeit wenigstens einigermaßen einen Einblick in diese überaus verwickelten Verhältnisse erhalten haben, und daß auch bereits praktisch wertvolle Ergebnisse für die Bekämpfung einer Reihe von Infektionskrankheiten erzielt wurden. Mit der Zunahme unserer Kenntnisse zeigte sich, daß die Immunität keineswegs als ein einfacher, unteilbarer Vorgang zu betrachten ist, sondern sich aus einer Reihe von Prozessen zusammensetzt.

Je nach der Wirkung der pathogenen Keime unterscheiden wir zwei Hauptarten von Krankheiten, Infektionskrankheiten und Intoxikationskrankheiten. Bei den ersteren (z. B. Milzbrand) wird der Organismus von den lebenden Krankheitserregern überschwemmt (Septikämie), bei den letzteren (z. B. Tetanus) finden wir die Bakterien nicht im Blute, sondern hauptsächlich an der Eintrittspforte; sie bilden hier Gifte, die in die Blutbahn gelangen und auf diese Weise krankhafte Störungen hervorrufen. Allerdings ist diese Trennung keine scharfe, da auch bei den Infektionskrankheiten die Toxinwirkung der Bakterien im späteren Verlauf eine Rolle spielt und der Tod in der Mehrzahl der Fälle durch Bakteriengift erfolgt.

Unter den Bakteriengiften unterscheiden wir zwei Arten: in Wasser lösliche Toxine (Ektotoxine) und Zellgifte, die an die Bakterienzelle gebunden sind (Endotoxine). Die ersteren Gifte werden



von den Bakterien in die Nährflüssigkeit, in der sie gezüchtet werden, ausgeschieden (Diphtherie-, Tetanus-, Botulismus-, Dysenterie-, Pyozyaneustoxin). Wird eine solche Nährflüssigkeit, z. B. Bouillon, nachdem die Bakterien einige Wochen üppig darin gewachsen sind, durch die engen Poren eines Bakterienfilters filtriert, so wirkt das bakterienfreie Filtrat giftig. Mit einem solchen Filtrat kann man den vollen Symptomenkomplex der betreffenden Krankheit am Versuchstiere hervorrufen, was am deutlichsten beim Tetanus zu beobachten ist. Spritzt man allerkleinste Mengen (1/4 mg) von keimfrei filtrierter gifthaltiger Tetanusbouillonkultur weißen Mäusen ein, so kommen nach kurzer Zeit die typischen Tetanuserscheinungen zur Auslösung, die allmählich zum Tode führen. Diese löslichen Toxine entstammen offenbar unmittelbar der Bakterienzelle; sie werden während des Lebensprozesses ausgeschieden und sind demnach unmittelbare Erzeugnisse des spezifischen Plasmas der Bakterienzelle, womit ihre spezifische Natur übereinstimmt. Die chemische Natur dieser Toxine ist noch unbekannt, wahrscheinlich sind sie keine Eiweißkörper. Gegen äußere Einflüsse (Hitze, Luft, Licht) sind sie sehr empfindlich; schon durch mäßige Temperaturen (60°) geht ein großer Teil der giftigen Wirkung verloren, und die Einwirkung der Siedehitze oder die von Säuren und Alkalien zerstört sie vollkommen. Außer diesen Ektotoxinen gibt es im Bakterienleib enthaltene Zellgifte, die Endotoxine (Cholera, Typhus, Pest, Schweinerotlauf u. a.). Filtriert man die Nährflüssigkeit, in der solche Bakterien gewachsen sind, durch ein Bakterienfilter, so ist das Filtrat ohne stärkere Giftwirkung, während die bei dem Filtrieren zurückgebliebenen Bakterienleiber giftig sind; Meerschweinchen, damit intraperitoneal geimpft, gehen unter typischen Vergiftungserscheinungen zugrunde. Im Körper geht dieses Zerfallen und Auflösen von Bakterien unter der Wirkung des Normalserums oder Immunserums vor sich, das in den Bakterienleibern enthaltene Gift wird frei, wodurch dann z. B. bei Cholera die Vergiftung unter schweren Kollapserscheinungen und der Tod durch die Endotoxinwirkung eintritt. In künstlichen Nährböden ist es dagegen schwer, die in der Leibessubstanz der Bakterien enthaltenen Gifte aus diesen zu gewinnen.

Jedenfalls haben die aus der Leibessubstanz nach den verschiedensten Methoden hergestellten Gifte, sofern die Bakterien auf künstlichen Nährböden gewachsen sind, wenig „spezifische“

Giftwirkung, sondern mehr oder weniger ausgesprochen die Wirkung, welche die Abbauprodukte jedes beliebigen Eiweißes überhaupt zeigen.

Vielleicht ist es gar nicht möglich, aus diesen auf künstlichen Nährböden gewachsenen Bakterien den bei der natürlichen Infektion im Tierkörper wirksamen Toxinkomplex im Reagenzglase herzustellen. Bei der natürlichen Infektion dürften eigene Giftstoffe aus den Körpersubstanzen des infizierten Tieres, infolge atypischen Abbaues durch die Bakterienfermente, entstehen, ein Gesichtspunkt, auf welchen Abderhalden in letzter Zeit aufmerksam gemacht hat.

Die von den Bakterien produzierten wasserlöslichen Toxine dagegen wirken schon in kleinen Mengen auf bestimmte Organe ein in besonderer, für jede Toxinart eigentümlicher Weise, so auf das Nervensystem, rote Blutkörperchen, Nierenzellen usw. Es soll im einzelnen später darauf eingegangen werden.

Was die Gifte selbst anbetrifft, so können sie entweder durch chemische Bindung oder auch physikalisch infolge leichter Löslichkeit in bestimmten Zellstoffen in den Organen gespeichert werden. Sie sind aber nur wirksam, wenn sie nicht rasch zerstört werden. Auf viele Toxine wirken z. B. die Fermente des Darmkanals zerstörend ein, so daß sie per os unschädlich sind, wie z. B. das sonst hochwirksame Tetanustoxin. Andere Toxine, wie eines der Wurstgifte, das Botulinustoxin, oder das aus Rizinussamen hergestellte Rizin, sind gegen Fermente sehr widerstandsfähig, sie wirken daher vom Darm aus.

Entsprechend der Unterscheidung von Infektions- und Intoxikationskrankheiten sprechen wir bei der Immunität von einer Bakterien- oder antiinfektiösen Immunität (gegenüber den lebenden krankheitserregenden Bakterien selbst) und von einer Gift- oder antitoxischen Immunität (gegenüber den von den Bakterien gebildeten Giften sowie gewissen tierischen und Pflanzengiften).

Diese beiden Arten der Immunität, sowohl die Giftimmunität als die Bakterienimmunität, können entweder natürlich vorhanden, angeboren oder erst erworben sein. Dementsprechend unterscheidet man eine angeborene (natürliche) und eine erworbene Immunität; doch wird die erstere Art nach Buchner besser als natürliche Resistenz oder angeborene Widerstandsfähigkeit be-

zeichnet und das Wort Immunität ausschließlich für den erworbenen Zustand, welcher nach Überstehen einer Infektionskrankheit oder nach künstlicher Infektion eintritt, benutzt.

Neuerdings werden mehr und mehr physikalische Vorgänge als Ursachen von Immunitätserscheinungen herangezogen. Zweifellos ist das Studium der Erscheinungen der Anaphylaxie, der Komplementbindung, der Hämolyse, der Agglutination und Präzipitation, sowie der Toxin-Antitoxinbindung mit physikalischen und chemischen Mitteln äußerst fruchtbringend. Eine Reihe von Forschern haben sich diesem Studium mit Erfolg gewidmet. Rein physikalisch-chemische und kolloid-chemische Erklärungsweisen allein jedoch, ohne Zuhilfenahme strukturchemischer Vorstellungen, welche die Ehrlichschen Erklärungen letzten Endes sind, scheiterten bisher daran, daß die „Spezifität", das hervorstechendste Merkmal der Immunitätsvorgänge, ohne Zuhilfenahme strukturchemischer Vorstellungen bisher nicht restlos erklärlich war. Jedenfalls wird man wohl der Wahrheit mit der Annahme am nächsten kommen, daß chemische sowie physikalische Prozesse beim Zustandekommen der Immunitätserscheinungen eine Rolle spielen.

I. Natürliche Resistenz.

(Angeborene Immunität.)

A. Natürliche Bakterienresistenz.

Diese natürliche Resistenz findet man bei den einzelnen Tierarten, bei bestimmten Rassen und endlich bei einzelnen Individuen. Von bestimmten Infektionskrankheiten werden nur Menschen, von anderen nur Tiere, und zwar hier wieder nur bestimmte Tierarten ergriffen; so sind die Menschen gegen Rinderpest, die Tiere gegen Masern, Scharlach u. a. resistent. Wiederkäuer sind für Rotz, Hunde für Schweinerotlauf und Milzbrand, Pferde für Lungenseuche, Hühner für Tetanus nicht empfänglich. Geringfügige Rassenunterschiede sind oft für die Resistenz ausschlaggebend. Die algerischen Schafe sind gegen Milzbrand und Pocken viel weniger empfänglich als die Schafrassen unseres Kontinentes; gewisse Schweinerassen (Yorkshire-Schweine) sind gegen Rotlauf resistenter als die übrigen Rassen. Eine individuelle Widerstandsfähigkeit innerhalb derselben Spezies ist bei jeder größeren Epidemie eine allgemeine Erscheinung. Gegen Scharlach, Pocken, Typhus u. a. sind viele Individuen resistent, und selbst bei schweren Choleraepidemien wird nur ein Bruchteil der Bevölkerung ergriffen. Ähnliche Beobachtungen werden bei Tierseuchen, z. B. bei Maul- und Klauenseuche, gemacht. Wie wir später sehen werden, handelt es sich bei dieser scheinbar natürlichen Widerstandsfähigkeit öfter um einen Rest früher erworbener Immunität. Die neueren Forschungen haben gezeigt, daß erworbene Immunität infolge Überstehens einer Krankheit in leichter oder leichtester Form viel häufiger ist als man früher annahm und die natürliche Resistenz vortäuscht, z. B. die der Neger gegen Malaria, die meist schon als Kinder die Krankheit zu überstehen pflegen.

Die angeborene Resistenz ist in den wenigsten Fällen eine absolute (z. B. der Mensch gegen Rinderpest, Tiere gegen Scharlach); meist ist sie nur relativ. Junge Organismen sind oft für eine Infektion empfänglich, die für erwachsene unschädlich ist; junge Tauben lassen sich ziemlich leicht mit Milzbrand infizieren, gegen den ältere Tiere refraktär sind. Ferner läßt sich die natürliche Resistenz durch Einflüsse der verschiedensten Art herabsetzen. Canalis und Morpurgo hoben die Widerstandsfähigkeit der Tauben gegen Milzbrand durch längeres Hungern vor oder von der Impfung ab vollständig auf. Ähnliche Resistenzverminderungen lassen sich durch Dürsten sowie durch Übermüdung infolge Gehenlassens in der Tretmühle, ferner durch eingreifende und gewaltsame Änderung der Körpertemperatur erreichen. Die gegen Milzbrand immunen Frösche erliegen, in einem Wasser von 35° gehalten, der Milzbrandinfektion, Tauben und Hühner werden durch künstliche Temperaturherabsetzung mittels kühler Bäder für Milzbrand empfänglich. Ebenso wirkt Erkältung; entfiederte Hühner und geschorene Ratten erliegen einer für Kontrolltiere unwirksamen Milzbrandinfektion, besonders wenn die Tiere der abkühlenden Wirkung eines starken Luftstromes ausgesetzt werden (Lode). Auch pathologische Veränderungen allgemeiner Natur, wie Blutentziehungen, reichliche Wassereinspritzungen, Alkohol, künstlicher Diabetes vermindern die natürliche Resistenz. Eine derartige Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit durch äußere Einflüsse, wie sie hier im Tierversuch sich zeigt, ist auch beim Menschen zu beobachten. Individuen, die infolge unzureichender Ernährung, chronischen Alkoholismus oder sonstiger Schädlichkeiten geschwächt sind, sind stets bei Epidemien besonders gefährdet; auch seelische Einflüsse (Kummer, Aufregungen) können die Empfänglichkeit für eine Krankheit steigern.

Es bedarf aber keineswegs immer solcher schädigender Einflüsse, um die natürliche Resistenz zu vermindern, vielmehr unterliegen oft scheinbar widerstandsfähige Tierarten nach der Verimpfung sehr großer Mengen von virulentem Infektionsmaterial dieser Infektion. Weiße Mäuse gelten z. B. deswegen als gegen Tuberkulose widerstandsfähig, weil solche Mengen von dem Infektionsstoff für diese Tiere unschädlich sind, durch welche andere Mäusearten oder andere Tierspezies sicher krank gemacht werden;

man kann aber weiße Mäuse durch große Mengen von Tuberkelbazillen ebenfalls infizieren. Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß die natürliche Resistenz in vielen Fällen nur eine relative ist.

Außer dieser angeborenen Resistenz gegen gewisse Krankheiten sprechen wir von einer natürlichen Widerstandsfähigkeit in solchen Fällen, in denen Infektionserreger, z. B. Streptokokken oder Pestbazillen, bereits eine Vermehrung im Gewebe begonnen haben, in denen die Infektion sich schon bedrohlich ausgebreitet hat, und wo trotzdem ein Umschwung erfolgt und die Heilung herbeigeführt wird. Diese Resistenz des Organismus gegen eine bereits erfolgte Infektion ist praktisch deshalb von Bedeutung, weil sie sich, wie wir später sehen werden, künstlich erhöhen läßt.

Ursachen der natürlichen Bakterienresistenz.

Für das Zustandekommen der angeborenen Widerstandsfähigkeit gegen die lebenden Infektionserreger kommen in erster Linie die äußerlich gelegenen Schutz- und Abwehrvorrichtungen des Körpers in Betracht. Bei der überaus reichlich vorhandenen Infektionsgelegenheit sind es vor allem die gesunde Haut und die unverletzten Schleimhäute, welche ein Hingelangen der Keime zur spezifischen Invasionsstätte erschweren. Die Mund- und Nasenhöhle ist ein Aufenthaltsort einer ganzen Reihe von krankheitserregenden Mikroorganismen, und doch kommen von hier aus verhältnismäßig selten Infektionen vor. Zweifellos wird in der Nase die Einatmungsluft von einer großen Zahl der in der Luft enthaltenen Mikroorganismen befreit, die auf der Schleimhaut abgelagert und zusammen mit dem Nasenschleim entfernt werden. Der Eingang zum Atmungsapparat wird durch Flimmerepithelien geschützt, durch deren Tätigkeit alle auf sie gelangenden Fremdkörper nach außen befördert werden. Auch der Verdauungstraktus besitzt gegen die Bakterien gerichtete Schutzeinrichtungen; so übt die Salzsäure des Magensaftes eine schädigende Wirkung auf Bakterien wie auf Toxine aus. v. Behring hat darauf hingewiesen, daß erwachsene Individuen im Normalzustande vermöge ihrer die innere Eingeweideoberfläche bedeckenden Schleimzellenschicht und vermöge der Schleimzellentätigkeit einen Schutzwall gegen das Eindringen von Bazillen besitzen (lokale Immunität), während bei Neu-

geborenen und ganz jungen Individuen infolge des Fehlens der Schleimzone der Darmtraktus durchgängig ist.

Weiterhin kann die natürliche Widerstandsfähigkeit darauf beruhen, daß der Organismus einen ungünstigen Nährboden für die eingedrungenen Bakterien darstellt, wie das z. B. bei den Saprophyten der Fall ist. Man hat die Resistenz von ganzen Tierspezies vielfach auch auf Temperaturverhältnisse und Stoffwechselvorgänge im Organismus zurückgeführt, die eine Vermehrung der nicht angepaßten Bakterien verhindern.

Außerdem sind aber zweifellos im Organismus hochwirksame, geradezu bakterienfeindliche Schutzkräfte vorhanden, welche die eingedrungenen Bakterien im Inneren des Organismus abzutöten vermögen, und zwar sind dies die weißen Blutzellen, welche die Bakterien aufnehmen (Phagozyten), und die in den zellfreien Körpersäften, besonders im Blutserum, enthaltenen verschiedenartigen Schutzstoffe.

Phagozytose. Nach Metschnikoff haben die amöboiden Elemente des inneren Tierkörpers, insbesondere weiße Blutkörperchen verschiedener Art, die Eigenschaft, Mikroben mit Hilfe ihrer Protoplasmaausläufer aufzunehmen und intrazellulär zu verdauen. Bei der natürlichen sowohl wie bei der erworbenen Immunität handelt es sich in erster Linie um eine Reaktion seitens der Körperzellen; haben sich im immunen Körper Krankheitserreger irgendwo angesiedelt, so erfolgt eine sehr starke Auswanderung der Leukozyten nach diesen bedrohten Punkten (positive Chemotaxis) und Aufnahme und Verdauung der Mikroben durch diese Zellen. Die angeborene Widerstandsfähigkeit beruht darauf, daß die Phagozyten schon von Natur aus befähigt sind, die eingedrungenen Erreger aufzunehmen und zu zerstören, während bei den empfänglichen Organismen die Bakterien unberührt bleiben. Werden die Phagozyten gelähmt oder geschädigt, z. B. durch Opium, so gelingt es auch bei sonst widerstandsfähigen Tieren, eine Infektion herbeizuführen.

Metschnikoff unterscheidet unter den Phagozyten die Makrophagen und Mikrophagen; zu den ersteren gehören die großen einkernigen Leukozyten, die Pulpazellen der Milz und des Knochenmarkes, die Zellen der Lymphganglien, viele Endothel- und Bindegewebszellen, die größere Zelltrümmer und Gewebselemente auf-

fressen; zu den Mikrophagen die polynukleären Leukozyten, die nur Mikroorganismen phagozytieren. Die Mikrophagen sowie die Makrophagen des Blutes und der Lymphe sind die mobilen, die übrigen Makrophagen die fixen Phagozyten. Die mobilen Mikrophagen spielen die Hauptrolle bei der Immunität, sie sammeln sich an den von Bakterien befallenen Stellen massenhaft an. Außer diesen vitalen Vorgängen spielen aber bei der Phagozytose auch rein chemische oder chemisch-physikalische Prozesse eine Rolle, indem das Abtöten und die Verdauung der aufgenommenen Mikroben durch zellenlösende Fermente, Zytasen, bewerkstelligt wird.

Metschnikoff stützt seine Auffassung auf sehr zahlreiche Beobachtungen. Eine bei Daphnien, einer Art von Wasserflöhen, vorkommende Sproßpilzkrankheit ging in Heilung über, nachdem sämtliche Keime von den Zellen aufgenommen worden waren. Bei dem mit Milzbrandbazillen infizierten Frosch zeigen die in dem Inneren der Phagozyten aufgenommenen Bakterien ganz eigenartige Veränderungen, welche von den sonst beim Zugrundegehen in den Kulturen beobachteten Erscheinungen völlig verschieden sind: sie quellen auf, die Umrisse werden undeutlich, und es erfolgt wahre Verdauung. Selbst Sporen werden von den Phagozyten aufgenommen und in ihrer Auskeimung verhindert. Die Mikroben werden in voller Lebenstätigkeit und Virulenz aufgenommen; so ließ sich von einem bereits aufgefressenen Milzbrandbazillus noch eine Kultur herstellen, welche völlig virulent war; die Phagozytose ist also nicht immer gleichbedeutend mit der Vernichtung der Keime. Eine besondere Stütze für die Bedeutung der Phagozytose sieht Metschnikoff darin, daß auch beim immunen Tier die Bakterien sich vermehren, wenn sie vor den Angriffen der Leukozyten geschützt sind; so keimten Milzbrandsporen in der Subkutis immunisierter Kaninchen aus, wenn man die Sporen durch Einschluß in ein Kollodiumsäckchen oder durch Umhüllung mit etwas Watte vor den Angriffen der Leukozyten schützte; alle Bazillen aber, welche aus der schützenden Umhüllung herausgerieten, wurden aufgefressen und an ihrer Weiterentwicklung verhindert.

Nach den zahlreichen Untersuchungen von Metschnikoff und seinen Schülern spielen also die Phagozyten eine wichtige Rolle bei der Immunität; doch ist der Organismus sicher nicht allein auf die Phagozyten angewiesen. Buchner zeigte, daß die positiv chemo-

taktische Wirkung auf manche Bakterien nicht von den Stoffwechselprodukten der lebenden Mikroben ausgeht, sondern von den beim Absterben der Bakterienzelle frei werdenden Proteinen. Vollvirulente lebenskräftige Bakterien bedürfen daher oft erst noch einer Schädigung durch andere Einflüsse im Tierkörper, ehe sie von den Phagozyten aufgenommen werden. Radziewski beobachtete bei seinen eingehenden Untersuchungen über die Infektion ein Überwiegen der extrazellulären Bakterienzerstörung über die intrazelluläre; der Untergang der Bakterien fand ohne Mitwirkung von Leukozyten statt. Sicher üben die zellfreien Säfte, speziell das Blut und das Blutserum des Körpers, den Bakterien gegenüber eine Wirkung aus. Durch die Untersuchungen von Fodor, Nuttall und Buchner wurde festgestellt, daß das Blut außerhalb des lebenden Körpers bakterientötende Kraft besitzt.

Die bakterizide Wirkung des Blutes läßt sich in der Weise zeigen, daß man einige Kubikzentimeter Blut oder Blutserum mit einer bestimmten Menge einer Bakterienaufschwemmung zusammenbringt, von dem Gemisch sofort, ferner nach ½, 1, 2, 4 Stunden Agarplatten gießt und die darauf nach 24 Stunden gewachsenen Keime zählt; die deutlichste Keimabnahme beobachtet man bei den nach 2 Stunden und später angelegten Platten.

Das wirksame Prinzip dieser bakteriziden Stoffe des normalen Serums bezeichnete Buchner als Alexine (Abwehrstoffe). Diese Körper sind gegen äußere Einflüsse sehr empfindlich, schon bei längerem Aufbewahren, besonders aber durch Erwärmen (½ Stunde auf 55—60° C) werden sie zerstört; erhitzt man ein Serum, so verliert es seine bakteriziden Eigenschaften, es wird inaktiviert und wird sogar ein Nährboden für dieselben Bakterien, die vor dem Erhitzen im Serum zugrunde gingen. Zur vollen Wirksamkeit bedürfen die Alexine einer gewissen Temperatur (am besten Körpertemperatur), eines gewissen Salzgehaltes und schwach alkalischer oder neutraler Reaktion der sie enthaltenden Flüssigkeit. Wird das alexinhaltige Serum gegen destilliertes Wasser dialysiert, so verliert es seine bakterienschädigende Eigenschaft, Zusatz von Salzen stellt diese wieder her. Die Alexine verhalten sich gegenüber verschiedenen Bakterienarten und Blutarten ungleich je nach der Tierspezies, welcher das betreffende Serum entstammt. Außer auf Bakterien wirken die Alexine auch schädigend und tötend auf rote Blutkörperchen (globulizide oder hämolytische Wirkung).

Nach Buchner beruht die natürliche Widerstandsfähigkeit

eines Tieres auf dem Gehalt seiner Körpersäfte, vorzüglich seines Blutserums, an Alexinen. Zweifellos bestehen auch bei gewissen Infektionen und gewissen Tierarten Beziehungen zwischen der bakteriziden Wirkung des Serums und der Widerstandskraft des betreffenden Tieres, z. B. bei der Ratte; dieses Tier ist gegen Milzbrand unempfänglich, und sein Serum tötet auch Milzbrandbazillen in vitro energisch ab. Aber diese Beziehungen sind nicht konstant; so besitzt das Kaninchen ein starkes bakterizides Vermögen des Blutserums gegenüber Milzbrandbazillen und ist doch für Milzbrand sehr empfänglich. Umgekehrt hat das Serum des Hundes sowie des Huhnes, welche gegen Milzbrand fast unempfänglich sind, kein Milzbrandbazillen abtötendes Vermögen. Es wurde daher von verschiedenen Seiten den Alexinen jede Bedeutung für das Zustandekommen der natürlichen Resistenz abgesprochen; doch hat sich gezeigt, daß eine einmalige Untersuchung der bakteriziden Wirksamkeit eines Serums nichts für die Entscheidung der Frage bedeutet, da der Alexingehalt schon im normalen Tier zu verschiedenen Zeiten außerordentlich wechselt, noch viel mehr aber beim infizierten Tier; Radziewski stellte eine Steigerung der bakteriziden Kraft des Blutserums durch den Einfluß der infizierenden und sich im Organismus vermehrenden Mikroben fest. Auch bei den beim Menschen vorkommenden Septikämien werden, solange sich nur verhältnismäßig wenig Bakterien im Blute nachweisen lassen, die bakteriziden Stoffe immer erneuert, ein dauernder Schwund dieser Stoffe tritt erst kurze Zeit vor dem Tode ein. Nach Bickel ist eine Herabsetzung der Alexinmenge zu finden bei chronischen, erschöpfenden Erkrankungen wie Karzinom, und besonders bei Lues. Trommsdorff fand keinen wesentlichen Unterschied des Alexingehaltes des Blutserums bei normalen und resistenzverminderten Tieren, wohl aber in der Regeneration dieser Stoffe, die bei geschwächten Tieren stark herabgesetzt ist. Die Regenerationsfähigkeit der Alexine ist also ein wichtiger Faktor der natürlichen Resistenz.

Über die Entstehung der Alexine sind die Ansichten noch geteilt. Wahrscheinlich sind die Leukozyten wesentlich an der Bildung beteiligt (Alexozyten nach Buchner), wie dies aus der starken bakteriziden Wirkung leukozytenreicher Exsudate (Buchner, Hahn u. a.) hervorgeht, doch können sie wohl auch in anderen

Zellgebieten des Organismus entstehen. Metschnikoff bestreitet überhaupt das Vorkommen von Alexinen im kreisenden Blut und hält sie nur für ein Absterbeprodukt der Leukozyten; die Alexine oder Zytasen verbleiben während des Lebens in den Zellen und treten erst ins Blut über durch Zugrundegehen der Phagozyten (Phagolyse). Daß entgegen dieser Anschauung Metschnikoffs das im Serum vorhandene Alexin auch im Plasma des lebenden Tieres frei kreist, ist durch die Arbeiten von Petterson, Gruber, Sweet, Bellei, Schneider u. a. hinreichend dargetan. Wie ferner Schneider festgestellt hat, geben die polymorphkernigen Leukozyten auf gewisse Reize hin, ohne daß sie infolgedessen zugrunde gehen oder ihre Freßfähigkeit verlieren, im Reagenzglase und im Körper kräftige bakterizide Substanzen (Leukine) ab. Diese sind daher als vitale Sekretionsprodukte und nicht etwa als Absterbeprodukte der polymorphkernigen Leukozyten aufzufassen, die durchaus nicht so hinfällig sind, wie es nach Metschnikoffs Darstellung scheinen könnte, und die sich demnach als Freß- und Sekretionszellen betätigen können. Die antibakterielle Wirkung der Leukozytenstoffe ist eine viel umfassendere als die des Blutserums, indem sie sich auch auf Mikroorganismen (Streptokokken, Diphtheriebazillen, Pneumokokken usw.) erstreckt, gegen die das Serum ohnmächtig ist. Aus diesem Grunde, sowie auch besonders deshalb, weil die Leukine thermostabil und nicht hämolytisch sind, dürfen sie mit dem Alexin Buchners nicht gleichgestellt werden, sondern sie haben als besondere Schutzstoffe zu gelten und bilden gegenüber gewissen Mikroorganismen wohl die hauptsächlichste Ursache der natürlichen Widerstandsfähigkeit. Unter normalen Verhältnissen enthält das Blut und die Gefäßlymphe keine Leukine; letztere finden sich jedoch als bakterizides Moment leukozytenhaltigen Exsudats und der Gewebsflüssigkeiten (Stauungsödeme). Gruber und Futaki fanden bei ihren Untersuchungen über die natürliche Resistenz gegen Milzbrand Stoffe, die während des Lebens nicht vorhanden sind, erst bei der Blutgerinnung ausgeschieden werden und aus den nach Schneider isolierten Blutplättchen durch verschiedene Extraktionsmittel, wie durch normale oder Stauungslymphe oder inaktiviertes Blutserum, gewonnen werden können. Diese Plakine haben eine sehr starke abtötende Wirkung auf Milzbrandbazillen (anthrakozide Substanzen); so tötet eine Auf-

schwemmung der Plättchen aus 2 ccm Blut in 1 ccm Plasma 6—12 Millionen Milzbrandfäden vollständig ab. Auch im lebenden Körper erfolgt in einem gewissen Stadium der Milzbrandinfektion, wahrscheinlich infolge eines Reizes der Milzbrandbazillen und ihrer Produkte, ein Übergang dieser Plakine in das Plasma wie in vitro. Wir hätten demnach drei verschiedene Stoffe bei der natürlichen Resistenz: die Alexine, die Leukine und die Plakine.

Wenn das Kaninchen trotz aller seiner Schutzeinrichtungen der Milzbrandinfektion doch erliegt, so liegt dies nach Gruber und Futaki an der Fähigkeit dieses Bazillus, in den tierischen Säften dicke Hüllen, Kapseln zu bilden, die ihn sowohl gegen die Angriffe der Leukozyten als auch gegen die Plakine schützt, und zwar deshalb, weil die gekapselten Bazillen im Gegensatz zu den ungekapselten die Plättchen zur Abgabe des Plakins nicht veranlassen. Diese Kapselbildung erfolgt besonders auch im Unterhautgewebe des Kaninchens, und die so geschützten Bazillen können sich in der Blutbahn behaupten und vermehren. Daraus erklärt sich der anscheinende Widerspruch, daß das Kaninchen über so starke milzbrandtötende Schutzstoffe verfügt und doch so leicht der Milzbrandinfektion erliegt. Beim Hund und Huhn, die gegen Milzbrand unempfänglich sind, gehen dagegen die Milzbrandbazillen im Unterhautgewebe rasch zugrunde, bevor sie Zeit hatten, Kapseln zu bilden, sie verfallen ungeschützt den Leukozyten und den Alexinen. Die Bakterien passen sich also unter Umständen an die schädigenden Einflüsse des Körpers an und bekommen eine gesteigerte Widerstandskraft, also eine Art von Immunität; solche gekapselte „tierische" Bazillen setzen auch der Phagozytose starken Widerstand entgegen, während hochvirulente Bazillen des gleichen Stammes von jungen Agarkulturen stark der Phagozytose anheimfallen (Löhlein).

Neuere Untersuchungen haben eine Annäherung zwischen den zwei sich lange Zeit schroff gegenübergestandenen Ansichten, der humoralen und der zellulären, angebahnt und gezeigt, daß bei der Abtötung der Bakterien im Inneren des Organismus beide Arten von Schutzkräften vereint wirken. Denys und Leclef hatten schon 1895 gefunden, daß durch Serum die Phagozytose der betreffenden Bakterien begünstigt wird und daß diese Beeinflussung nicht die Leukozyten, sondern die Bakterien betrifft. Wright bezeichnet

diese Stoffe des normalen Blutserums, die die Bakterien für die Aufnahme durch Phagozyten vorbereiten, als Opsonine (von opsono = zubereiten, schmackhaft machen). Gruber und Futaki fanden unabhängig von Wright, daß verschiedene Bakterien, Typhusbakterien, Streptokokken u. a. von Leukozyten nur dann gefressen werden, wenn sie zuerst der Wirkung des normalen Serums ausgesetzt waren; die Phagozytose würde also eine sekundäre Schutzeinrichtung des Körpers darstellen. Bei dem gegen Milzbrand unempfänglichen Huhn werden die ins Blut gelangten Milzbrandbazillen von den Leukozyten sehr energisch aufgefressen und verdaut, dagegen bringen es die Leukozyten des empfänglichen Kaninchens und Meerschweinchens nur zur Umklammerung und Kontakttötung der Milzbrandbazillen. Diese Vorbereitung der Bazillen zur Phagozytose durch die Einwirkung des Serums ist aber sicher nicht immer notwendig, da nach Löhlein u. a. die von jedem Serumzusatz befreiten Leukozyten höherer Tiere zweifellos krankheitserregende Bakterien im lebenden Zustande, nicht etwa nur abgetötete, aufnehmen und auch intrazellulär verdauen können. Bei vielen Bazillen ist ihre Virulenz für die Phagozytose von Bedeutung; avirulente Bakterien werden leichter und häufig ohne vorherige Serumeinwirkung phagozytiert, während virulente Bazillen erst der vorbereitenden Serumwirkung ausgesetzt sein müssen. Jedenfalls hat also die Phagozytose eine sehr große Bedeutung, oft sogar die ausschlaggebende für den Verlauf einer Infektion; sie tritt oft primär, meistens aber sekundär ein, nachdem die im Blute vorhandenen löslichen Stoffe die Bakterien der Phagozytose zugänglich gemacht haben. Die Leukozyten wirken in diesem Falle als Resorptionszellen, die die Aufnahme und Fortschaffung bereits geschwächter Keime bewirken, die Hauptrolle bei der Abtötung kommt den im Serum enthaltenen Opsoninen zu.

Metschnikoff betrachtet dagegen die Phagozytose an und für sich als das Regelmäßige und die Wirkung der Opsonine nur als beschleunigend, gewissermaßen als eine katalytische.

Außer diesen Schutzstoffen finden sich im Blute von normalen Menschen und Tieren die verschiedenartigsten Stoffe, Antitoxine, Lysine, Agglutinine u. a., die oft die Ursache der natürlichen Widerstandsfähigkeit bilden. Überhaupt bedarf es zur Aufklärung der Ursachen der natürlichen Resistenz noch weiterer Forschungen.

B. Natürliche Giftresistenz.

Schon im Altertum war es bekannt, daß manche Gifte, wie z. B. das Schlangengift, vom Magen aus verhältnismäßig wenig wirksam sind. In neuerer Zeit wurde diese Tatsache für eine Reihe von Bakteriengiften, wie das Tetanusgift, das Diphtheriegift, das Tuberkulin, festgestellt, welche bei stomachaler Einverleibung verhältnismäßig unschädlich sind, während sie intravenös oder subkutan eingespritzt in kleinen Dosen wirken. Als Ursache hierfür sind nach Ransom in erster Linie physikalische Einflüsse anzusehen; alle diese eiweißähnlichen Gifte passieren die Epithelwand des Intestinalapparates sehr schwer und gehen größtenteils unverdaut ab; ist die schützende Epitheldecke und das darunterliegende Gewebe geschädigt, so wirken diese Gifte auch per os; außerdem werden aber von den Fermenten der Verdauungssäfte die meisten Toxine zerstört.

Im allgemeinen ist die natürliche Widerstandskraft des menschlichen und tierischen Körpers gegen Bakterien- und sonstige Gifte ziemlich gering. Nur von einzelnen Tierarten ist eine angeborene Widerstandsfähigkeit gegen gewisse Gifte schon lange bekannt. Igel, Schwein und Ichneumon sind gegen Schlangengift völlig unempfindlich, so erträgt das Schwein eine für einen großen Hund sicher tödliche Dosis Schlangengift ohne Schaden. Skorpione sind gegen ihr eigenes Gift unempfänglich. Auch für Bakterientoxine sind verschiedene Tierarten unempfindlich, Ratten sind gegen Diphtheriegift, Hühner gegen Tetanusgift unempfänglich, die Schildkröte sowie der Alligator sind gegen Tetanustoxin völlig resistent, letzterer ist dagegen sehr empfänglich für Diphtheriegift. Frösche sind bei niedriger Temperatur (10°) gegen Tetanustoxin unempfänglich, bei Wärmegraden von 30° ab dagegen sehr empfänglich. Dieser natürliche Giftschutz ist jedoch kein unbedingter. Bei Hühnern kann man durch sehr große Mengen von Tetanusgift tödlichen Starrkrampf hervorrufen; sind die Hühner durch Kälte geschwächt, so genügen schon kleine Dosen. Spritzt man das Tetanustoxin unmittelbar ins Gehirn ein nach dem Verfahren von Roux und Borrel, so gelingt es noch leichter, das Huhn zu töten. Ebenso ist das Diphtheriegift für Ratten, in das Gehirn gespritzt, schon in kleinen Mengen sicher tödlich, während es subkutan oder intraperitoneal eingeführt völlig unschädlich ist.

Außerordentlich verschieden ist die Giftempfänglichkeit bei Tieren, welche verschiedenen Arten angehören. Ein Diphtheriegift, welches in der Menge von 0,04 ccm die tödliche Gabe für 1 kg lebend Meerschweinchengewicht enthält, ist für 1 kg lebend Mäusegewicht erst in der 20 000 fachen Menge tödlich; für eine Maus von 10 g bedarf es 0,1 ccm eines solchen Giftes. Von einem starken Tetanusgift genügen 0,000 000 3 ccm, um ein Meerschweinchen von 300 g zu töten (die tödliche Dosis von Strychnin würde etwa 0,0015 g betragen), und $^{1}/_{4000}$ ccm (also etwa $^{1}/_{200}$ Tropfen), um ein Pferd von 500 kg Gewicht zu töten. Setzt man die Menge Gift, die subkutan beigebracht 1 g Pferdegewicht tötet, $= 1$, so braucht man nach Knorr

für 1 g Meerschweinchengewicht	2	Einheiten	Gift
„ 1 „ Ziegengewicht	4	„	„
„ 1 „ Mäusegewicht	13	„	„
„ 1 „ Kaninchengewicht	2000	„	„
„ 1 „ Huhngewicht	200000	„	„

Über die Ursache der natürlichen Giftresistenz haben wir noch keine völlig genügende Erklärung. Nach der Entdeckung der Antitoxine lag es nahe, das Blutserum der betreffenden Tiere auf ihren Antitoxingehalt zu untersuchen, doch zeigte sich weder im Blute des Huhnes (Tetanus), noch in dem der Ratte (Diphtherie) eine Spur von Antitoxin. Dagegen kann das Blut dieser natürlich giftresistenten Tiere z. B. nach der Einverleibung von Tetanusgift mehrere Monate hindurch giftig wirken und, auf andere empfängliche Tiere übertragen, Tetanus erzeugen, während die blutliefernden Tiere selbst völlig gesund bleiben. Da also das Toxin bei solchen Tieren sehr lange unverändert im Blute kreist und offenbar sehr langsam und erst nach längerer Zeit ausgeschieden wird, so kann die natürliche Giftresistenz nicht in der raschen Zerstörung und Ausscheidung der Toxine beruhen. Man hat daher dieselbe auf eine angeborene Unempfänglichkeit der Zellelemente zurückgeführt (histogene Giftimmunität nach v. Behring), doch stehen damit die Versuche von Roux und Borrel nicht im Einklang. Nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie beruht die Giftresistenz gewisser Tierarten auf dem vollkommenen Fehlen aller Angriffspunkte des Toxins am Zellprotoplasma, das Gift wird nicht gebunden. Wie

wir später sehen werden, bilden solche Tiere nach Toxineinverleibung kein Antitoxin; spritzt man z. B. den gegen Tetanusgift völlig unempfänglichen Schildkröten Tetanustoxin ein, so bleiben sie gesund, in ihrem Blute finden sich aber noch vier Monate nach der Giftinjektion so große Giftmengen, daß Mäuse nach Einspritzung desselben an Tetanus zugrunde gehen; das Toxin kreist lange Zeit im Organismus, ohne daß es zersetzt oder gebunden wird; erst allmählich wird es ausgeschieden.

II. Erworbene Immunität.

Die erworbene Immunität ist im Gegensatz zur natürlichen spezifisch gegenüber einem Krankheitserreger; sie kann gleichfalls entweder natürlich erworben sein (durch Überstehen der Krankheit) oder künstlich erworben durch entsprechende Maßnahmen (Schutzimpfung).

Eine natürlich erworbene Immunität kommt bei manchen Infektionskrankheiten durch das einmalige Überstehen der Krankheit zustande. Ein verhältnismäßig langer Schutz wird bei dem Überstehen der exanthematischen Krankheiten (Pocken, Scharlach, Masern), auch bei Typhus und Cholera beobachtet. Nach Roemer verleiht auch eine Tuberkuloseinfektion einen verhältnismäßigen Schutz gegen die tuberkulöse Reinfektion, wenigstens unter den Bedingungen des Experiments, wahrscheinlich auch unter natürlichen Bedingungen. Bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten (Gonorrhöe, Diphtherie, Rekurrens, Influenza, Pneumonie) wird dagegen nach dem einmaligen Überstehen keine Immunität erreicht, und einzelne schaffen sogar eine Neigung für eine spätere Erkrankung (Erysipel). Manche Krankheiten bewirken wohl für einige Zeit Immunität, aber nicht ausnahmslos und nicht gleichartig bei den verschiedenen Tierarten; so rezidiviert der Milzbrand nachweislich bei Menschen und Pferden, während Hammel und Rinder durch einmaliges Überstehen der Krankheit für längere Zeit geschützt sind.

Von größter Wichtigkeit ist es, daß auch abortiv, d. h. ganz leicht verlaufende Fälle einer Infektionskrankheit häufig denselben Schutz gewähren wie schwere Erkrankungen. Besonders bei Scharlach-, Cholera- und Typhusepidemien kann man oft beobachten, daß außerordentlich leicht verlaufende Fälle einen ebenso vollen Schutz gegen die gleiche Krankheit hinterlassen wie

Erkrankungen der schwersten Art. Solche ganz leicht Erkrankte fühlen sich, wie dies bei größeren Typhus- und Choleraepidemien öfter gesehen wurde, unter Umständen gar nicht krank und sind trotzdem gegen eine spätere Infektion geschützt.

Diese Erfahrungen führten schon frühzeitig dazu, den Schutz künstlich hervorzurufen. So pflegte man bei leichten Masern- und Blatternepidemien in Familien bei der Erkrankung eines Kindes die anderen absichtlich der Ansteckung auszusetzen und so gegen eine spätere, vielleicht schwerer verlaufende Infektion zu schützen.

Nach der Entdeckung der spezifischen Krankheitserreger wurde dann bei einer Reihe von Infektionskrankheiten durch Verimpfung der abgeschwächten Bakterien ein Schutz gegen die nachfolgende Infektion mit vollvirulentem Material zu erreichen gesucht (Schutzimpfung). Von Pasteur wurde dieses Verfahren zuerst systematisch benutzt, und durch die Forschungen insbesondere von R. Koch, v. Behring, Bordet, Ehrlich, R. Pfeiffer und Gruber wurden die Ursache und das Wesen der erworbenen Immunität genauer festgestellt.

Wesen und Ursachen der erworbenen Immunität.

Die Ursachen der erworbenen, und zwar sowohl der natürlich wie der künstlich erworbenen Immunität sind wenigstens zum Teil in dem Auftreten einer Reihe von Schutzstoffen zu suchen.

Zunächst kann es sich um eine Erhöhung der natürlichen Resistenz, also namentlich der Phagozytose und der im Blut enthaltenen Schutzstoffe nach der Krankheit handeln. Bekanntlich wird bei vielen Infektionskrankheiten während der Genesung Hyperleukozytose beobachtet; es ist nicht unmöglich, daß der Körper nach Überstehen einer Krankheit durch Leukozytose und durch reichlichere Sekretion von Schutzstoffen besser reagiert. Nach Metschnikoff besteht bei immun gewordenen Tieren eine weit ausgesprochenere Phagozytose als bei empfänglichen; nach dem einmaligen Überstehen der Krankheit bilden die Phagozyten eine größere Menge bakterientötender Stoffe als im Normalzustande.

Wichtiger als diese Änderungen in der natürlichen Resistenz, die sich gleichmäßig gegenüber verschiedenen parasitären Krankheiten geltend machen, ist das Auftreten von spezifischen Schutz-

stoffen, welche sich unter dem Einfluß der für die betreffende Infektionskrankheit spezifischen Erreger bilden, und zwar gleichfalls bei der natürlich wie bei der künstlich erworbenen Immunität. Meist werden übrigens beide Vorgänge, sowohl die vermehrte natürliche Widerstandsfähigkeit als auch die Bildung spezifischer Schutzstoffe, nebeneinander hergehen und die Heilung als das Ergebnis beider Faktoren zu betrachten sein.

Auch hier müssen wir wieder zwischen Bakterienimmunität und Giftimmunität unterscheiden. Durch die erworbene Immunität gegenüber den lebenden Bakterien erlangt der Körper keinen Schutz gegen die bakteriellen Toxine, und bei der Giftimmunität bleibt die Empfänglichkeit den das Toxin produzierenden Bakterien gegenüber voll erhalten. Die Schutz- und Reaktionsstoffe bei der erworbenen Giftimmunität sind die Antitoxine, die bei der Bakterienimmunität die Lysine, Opsonine, Tropine, Antiaggressine, ferner die Agglutinine und die Präzipitine. Außerdem reagiert aber der Organismus auf die Einverleibung der verschiedensten fremdartigen Substanzen, von Fermenten, Blutkörperchen, überhaupt auf fremdartiges Eiweiß durch Bildung von Antikörpern. Die Stoffe, durch deren Einverleibung die Bildung von Antikörpern ausgelöst wird, bezeichnet man als Antigene, d. h. Antikörper auslösende Stoffe; je nach der Art des Antigens bilden sich die spezifischen Antikörper. Alle Antigene und die entsprechenden Antikörper gehen eine spezifische Verbindung miteinander ein.

Antitoxine.

Die Antitoxine wirken in der Art, daß sie die von den Bakterien gebildeten Toxine neutralisieren und so den schädlichen Einfluß dieser Gifte auf den Organismus verhindern. Gewisse Bakterien, besonders Diphtherie- und Tetanusbazillen, bilden lösliche Toxine, und die von ihnen erzeugte Krankheit beruht auf einer Vergiftung durch diese Giftstoffe. Werden Tiere mit nicht tödlichen Mengen von Toxin geimpft, so treten, wie v. Behring 1890 zeigte, im Serum dieser Tiere nach einer bestimmten Zeit Stoffe auf, die neu eingeführtes Toxin binden und dadurch die Zellen des Organismus vor der Einwirkung des Giftes zu schützen vermögen. Durch methodische Einverleibung von anfangs kleinen und allmählich immer mehr steigenden Giftdosen kann man Tiere gegen große Toxinmengen immuni-

sieren. Auf jede Toxineinspritzung folgt eine Reaktion des Körpers, und dabei kommt es zur Bildung von Antitoxin. Gradweise mit der immer weiter gehenden Giftgewöhnung nimmt auch das sich im Organismus bildende Antitoxin an Menge zu. Diese antitoxischen Substanzen sind frei im Blute der betreffenden Tiere vorhanden. Wird den Tieren Blut entzogen, so ist das daraus abgeschiedene Blutserum imstande, normale, nicht vorbehandelte Tiere gegen eine sicher tödliche Giftdose zu schützen, ja sogar schon kranke Tiere zu heilen. Bringt man in einem Reagenzglase Toxin und eine entsprechende Menge Antitoxin zusammen, so ist diese Mischung völlig unschädlich. Die Neutralisierung des Toxins durch das Antitoxin vollzieht sich also sowohl im lebenden Organismus wie im Reagenzglase. Auf die lebenden Diphtherie- oder Tetanusbazillen wirken die Antitoxine nicht, nur auf die von diesen Bazillen gebildeten Gifte.

Bald zeigte sich, daß die Behringsche Entdeckung ein biologisches Grundgesetz darstellt; außer gegen Diphtherie- und Tetanustoxin wurden Antitoxine gegen eine Reihe anderer Bakteriengifte (Botulismus-, Dysenterie-, Pyozyaneustoxin), dann gegen mehrere Pflanzengifte (Rizin, Abrin, Krotin, Robin) sowie gegen tierische Gifte (Schlangengift, Aal-, Kröten-, Skorpion-, Spinnengift) hergestellt. Die Wirkung der Antitoxine ist im allgemeinen spezifisch, d. h. Diphtherieantitoxin wirkt nur gegen Diphtheriegift, Tetanusantitoxin nur gegen Tetanusgift.

Die chemische Natur der Antitoxine ist noch wenig bekannt. Durch hohe Hitzegrade, Luft und Licht sowie durch Säuren werden sie geschädigt. Alle Versuche haben ferner ergeben, daß die Antitoxine Eiweißkörper sind oder jedenfalls fest an Eiweißkörpern haften.

Über die Wirkungsweise der Antitoxine auf die Toxine waren lange Zeit die Meinungen geteilt. Anfangs nahm man eine unmittelbare Zerstörung des Giftes im rein chemischen Sinne an, wobei das Antitoxin keinen Schaden leidet. Dagegen sprach zunächst der Versuch von Buchner, welcher zeigte, daß Mischungen von Tetanusgift und -antitoxin, die für Mäuse unschädlich waren, für Meerschweinchen noch wirksam waren. Roux und Vaillard zeigten dann, daß derartige für gesunde Meerschweinchen völlig unschädliche Gemische giftig wirkten auf Meerschweinchen, denen

außerdem noch andere Bakterien oder Bakterienprodukte eingespritzt wurden. Calmette sowie v. Wassermann fanden ferner, daß man aus neutralen Mischungen von Schlangen- oder Pyozyaneusgift und dem betreffenden Antitoxin durch Erhitzen das Toxin wieder frei machen kann. Wurde ein solches Gemisch auf 80° erhitzt, so war es wieder giftig; durch erneute Zumischung von Immunserum konnte die in der erhitzten Mischung auftretende Giftwirkung wieder aufgehoben werden. Auch für andere Toxin-Antitoxingemische ist eine solche Dissoziierbarkeit durch Hitze festgestellt. Nach Morgenroth kann aus einem neutralen Gemisch von Toxin und Antitoxin durch Einwirkung von Salzsäure das Toxin und das Antitoxin wieder gewonnen werden, und zwar noch zu einer Zeit, in der die Bindung schon fest ist. Das Gift wird also durch den Kontakt mit dem Antitoxin nicht zerstört. Nach Ehrlich handelt es sich bei der Einwirkung von Toxin und Antitoxin um eine unmittelbare, rein chemische Bindung, ohne daß dabei das Gift zerstört wird. Gift und Gegengift treten in eine gegenseitige lockere chemische Verbindung, eine Art Doppelverbindung, und bilden so einen ungiftigen, für die Körperzellen indifferenten Stoff, etwa wie Säure und Alkali sich zu einer neutralen Salzlösung verbinden. Es kann daher auch unter Umständen aus der ungiftigen Verbindung das Gift wiederhergestellt werden. Für diese Auffassung sprechen außer den eben erwähnten Versuchen die von Ehrlich und Madsen erbrachten Beweise, daß die Vereinigung von Antitoxin und Gift in ganz bestimmten meßbaren Verhältnissen, genau wie bei chemischen Reaktionen verläuft: dieselbe Menge Antitoxin macht eine bestimmte Menge Gift um so vollkommener unwirksam, je länger sie darauf einwirkt, und um so rascher, je höher die Temperatur ist, bei der das Gemisch stehenbleibt (bei 37° rascher als bei 20°). Ferner geht die Vereinigung des Toxins und des Antitoxins im allgemeinen nach dem Gesetz der Multipla vor sich, d. h. wenn eine Einheit Gift durch eine gewisse Menge Antitoxin neutralisiert wird, so vermag die doppelte Menge Antitoxin auch die doppelte Toxinmenge zu binden. Endlich wird in konzentrierten Lösungen das Toxin vom Antitoxin schneller gebunden als in verdünnten. Von Morgenroth wurde festgestellt, daß die Bindung von Toxin und Antitoxin im Beginn außerordentlich lebhaft ist und schnell abläuft, allmählich jedoch zögernd und langsamer wird.

Besonders beweisend für die chemische Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin sind die schon erwähnten Versuche mit Schlangen- und Pyozyaneusgift; bringt man es mit dem antitoxischen Serum zusammen, so wird es ungiftig; erhitzt man das Gemisch auf 80°, so wird die Mischung giftig, da das Antitoxin das Erhitzen nicht erträgt, wohl aber das Toxin. Sind Toxin und Antitoxin 15 Minuten zusammen gewesen, so ist die Bindung so fest geworden, daß die Trennung durch Erwärmen nicht mehr gelingt, dagegen ist durch Einwirkung von Salzsäure eine Dissoziation auch bei längerer Einwirkung möglich. Ferner spricht für eine Bindung des Toxins eine Beobachtung von Martin und Cherry; das Diphtherietoxin geht allein durch ein Gelatinefilter hindurch, das Antitoxin dagegen nicht; eine bis zur völligen Unwirksamkeit mit antitoxischem Serum längere Zeit versetzte Toxinlösung geht auch nicht mehr durch; es muß also eine Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin stattgefunden haben, welche die Filtration desselben verhindert. Nach Calmette besitzt die atoxische Verbindung Schlangengift + Antitoxin Eigenschaften, die sich von denjenigen ihrer Komponenten deutlich unterscheiden. Auch am Tierkörper läßt sich das Eintreten einer chemischen Bindung zeigen (Roemer); wird eine starke Dosis von dem Gift der Jequiritybohne, dem Abrin, im Reagenzglas mit einem Antiabrin-(Jequiritol-) Serum gemischt und das Gemisch einem Kaninchen in das Auge geträufelt, so tritt keine Spur einer Entzündung auf. Wird dagegen das Abrin getrennt von der zur Neutralisierung in vitro genügenden Menge Antiabrinserum auf die Bindehaut gebracht, so tritt eine heftige Jequirityentzündung auf, und zwar deshalb, weil das Serum viel schneller aus dem Konjunktivalsack verschwindet als das fest haftende Gift. Die Entzündung bleibt also nur aus, wenn in einem Gemisch das Toxin vollständig vom Antitoxin gebunden ist.

Die Fähigkeit der Antitoxinbildung kommt nur, soweit bis jetzt bekannt, gewissen bakteriellen, tierischen oder pflanzlichen Toxinen, dagegen keinem der chemisch definierten Gifte zu. Die Eigenschaft des Körpers, sich an Alkaloide wie Morphium u. a. zu gewöhnen, beruht nicht auf einer Antitoxinbildung, das Serum der mit Morphium behandelten Tiere hat keine deutlichen antitoxischen Eigenschaften. Die Giftwirkung der meisten Toxine ist im Gegensatz zu der Wirkung der meisten chemisch definierten Gifte gekennzeichnet durch die meist zu beobachtende Latenzzeit. Aus diesen Besonderheiten der Toxine ist nach Ehrlich zu schließen, daß ihre Wirkung im Körper verschieden sein muß von der Wirkung der übrigen Gifte. Bei den Toxinen handelt es sich nach der Vorstellung dieses Forschers um eine Bindung an gewisse Zellbezirke, bei den giftigen Alkaloiden dagegen um bloße Ablagerung in den Organen, wie sie bei Vorgängen fester Lösung oder lockerer Salzbildung gefunden wird. Bei den echten Toxinen finden wir eine

besondere Empfindlichkeit gegen Erwärmen und chemische Stoffe, sowie die Latenzzeit, ihr wichtigstes und beständigstes Merkmal ist aber, daß sie Antigene sind, d. h. nach Einspritzung in den Tierkörper spezifische Antitoxine bilden.

Verschiedene Beobachtungen bestimmten Ehrlich, beim Toxin zwei verschiedene Atomgruppen zu unterscheiden: die haptophore und die toxophore Gruppe. Zunächst wird das Toxin vermittels der haptophoren Gruppe an die Organe gebunden, die eigentliche Giftwirkung erfolgt erst durch die toxophore Gruppe. Man kann also analytisch den Vorgang der Toxinwirkung in zwei Phasen zerlegen: die Bindung des Toxins an die Organe — Wirkung der haptophoren Gruppe — und den Eintritt der Giftwirkung — Aktion der toxophoren Gruppe. Beide Gruppen lassen sich experimentell trennen. So wirkt beim Frosch die haptophore Gruppe schon in der Kälte, die toxophore aber erst in der Wärme auf die Zellen ein. Bei einer Temperatur von 8° wird das Tetanustoxin zwar gebunden (denn das Blut dieses Frosches hat, empfindlichen Tieren eingespritzt, keine toxische Wirkung), aber es wird keine Giftwirkung ausgelöst; wird der Frosch auf 37° gebracht, so tritt nach einer Inkubation von vier Tagen Tetanus auf (Wirkung der toxophoren Gruppe). Wenn man Fröschen nach Einspritzung von Tetanusgift und Aufenthalt in der Kälte eine Menge von Tetanusantitoxin einspritzte, die das vorher injizierte Toxin hätte überreichlich neutralisieren müssen, falls das Toxin noch frei kreisen würde, und nun die Tiere in die Wärme brachte, so trat Tetanus auf; in der Kälte war also bereits das Toxin gebunden, als das Antitoxin in den Organismus gelangte.

Die genauere Analyse der Toxine zeigte, daß die toxophore Gruppe gegen äußere Einflüsse empfindlicher ist als die haptophore Gruppe. Ehrlich hatte beobachtet, daß Giftlösungen im Laufe der Zeit schon bei einfacher Aufbewahrung oder noch mehr durch Erwärmen ihre Toxizität in erheblichem Maße vermindern; so entsteht z. B. aus dem Diphtheriegift eine vollkommen ungiftige Modifikation, das Toxoid, bei dem die toxophore Gruppe vollständig fehlt und nur die haptophore erhalten ist. Da die erstere Gruppe gegen äußere Einflüsse viel empfindlicher ist als die letztere, so lassen sich auch künstlich Toxoide durch verschiedene Eingriffe, z. B. durch Erwärmen oder mittels chemischer Stoffe (Jod) erzeugen.

Man bekommt auch mit diesen modifizierten Giften Antitoxine; hochempfindliche Tiere, wie Mäuse, und Meerschweinchen, können sogar nur mit Hilfe von Toxoiden in leichter und schneller Weise immunisiert werden. Diese ungiftigen Modifikationen der Toxine binden aber die Antitoxine in der Regel wie die Toxine selbst. Durch Behandlung der Toxine mit Salzsäure werden nach Morgenroth die Toxine in eine Modifikation übergeführt, die die Bindung mit dem Antitoxin verhindert. Durch Salzsäure wird sogar die bereits aufgetretene Bindung wieder aufgehoben. Die durch Behandlung mit Säuren entgifteten Toxine erlangen, wie Morgenroth und Doerr feststellten, nach Wiederherstellung der neutralen Reaktion ihre ursprüngliche Beschaffenheit wieder, es bilden sich also reversible Modifikationen der Gifte. Ferner enthält die giftige Diphtheriebouillon neben dem Toxin oft noch eine weitere Modifikation, das Toxon, welches die diphtheritischen Spätlähmungen bei Menschen und Tieren hervorruft; dieses hat für das Antitoxin eine schwächere Affinität als das Toxin. Auch bei anderen Giften ergab die genaue Untersuchung die Notwendigkeit, eine Mehrheit von Giften anzunehmen. Das Gift, welches der Tetanusbazillus bei Züchtung in Bouillon sezerniert, setzt sich aus mindestens zwei Toxinen zusammen, deren eines, das Tetanospasmin, auf das Nervensystem einwirkt und die charakteristischen Krampfsymptome herbeiführt, das andere, das Tetanolysin, die roten Blutkörperchen auflöst. Dementsprechend bilden sich im Körper nach Einverleibung des Tetanustoxins Antikörper gegen das Tetanospasmin und gegen das Tetanolysin. Beim Schlangengift lassen sich sogar vier verschiedene Gifte nachweisen.

Die Latenz des Tetanus-, Diphtherie- und Botulismusgiftes bei Warmblütern beruht nach Ehrlich auf der langsamen Wirkung der toxophoren Gruppe, trotzdem das Gift sehr rasch gebunden wird (haptophore Gruppe). Die Latenzzeit kann aber außerordentlich kurz sein, wie beim Schlangengift, dem Gift des Aalserums u. a. Während der Latenzzeit, noch vor Ausbruch irgend welcher Vergiftungserscheinungen, wird die Verbindung des Toxins mit dem Protoplasma eine immer festere.

Diesen Ehrlichschen Anschauungen gegenüber haben Arrhenius und Madsen eine physikalisch-chemische Erklärung über die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin gegeben; sie konnten für die Einwirkung von

Tetanolysin und dem entsprechenden Antitoxin eine Formel aufstellen, die dem Guldberg-Waageschen, dem sogenannten Massenwirkungsgesetze entspricht. Gestützt hierauf versuchten die Forscher, diese Verhältnisse bei ganz einfachen Blutgiften festzustellen, z. B. bei einer schwachen Base, dem Ammoniak, und einer schwachen Säure, der Borsäure. Es ergab sich, daß, wenn das Ammoniak als Hämolysin, die Borsäure als Antihämolysin aufgefaßt wird, der Neutralisationsvorgang sehr ähnlich verläuft wie bei Tetanolysin und Antitoxin; daraus schlossen sie, daß es sich auch bei der Sättigung von Toxin und Antitoxin um Reaktionen einheitlicher Substanzen mit schwacher Affinität handelt, und daß die komplizierten Befunde von Ehrlich bei den Toxinen nicht der Ausdruck einer Vielheit von Giften und Giftmodifikationen seien. Demgegenüber haben Ehrlich, v. Dungern und Sachs am Diphtheriegift und Tetanusgift gezeigt, daß die Bindungserscheinungen bei der Vereinigung von Toxin und Antitoxin nicht durch das Massenwirkungsgesetz erklärt werden können und daß es sich bei diesen Giften nicht um eine einheitliche Substanz, die sich mit dem Antitoxin nach dem Borsäure-Ammoniakschema vereinigen würde, handelt. Traube spricht die Immunitätsreaktionen als physikalische Vorgänge (Spannungsänderungen in kolloidalen Lösungen) an; Doerr erklärt sie im wesentlichen als Gerinnungsvorgänge.

In neuerer Zeit werden vorwiegend Erfahrungen der Kolloidchemie herangezogen, um Widersprüche zu beseitigen, welche die bisherigen Erklärungsversuche nicht zu beheben vermögen.

Nach dem Gesetz der Multipla reagieren Toxine und Antitoxine nur dann, wenn die neutralisierende Menge Antitoxine auf einmal zugesetzt wird. Wird sie dagegen fraktioniert zugesetzt (z. B. erst $^1/_{10}$, dann wieder $^1/_{10}$ usw.), so wird die Wirkung des Toxins nicht etwa um $^1/_{10}$, sondern um $^6/_{10}$ vermindert. Auch wird die Wirkung vielfach qualitativ geändert. Die Bindungsverhältnisse sind hier genau so wie bei Kolloiden. Hier wie dort ist die Wirkung stärker bei fraktioniertem Zusatz, bei genügend langer Reaktionszeit leisten kleine Antikörpermengen dasselbe wie große, die Verbindungen sind sehr leicht reversibel, die Reaktion geht am besten bei optimaler Konzentration vor sich, und es ist endlich nicht gleichgültig, ob man Antitoxine zu Toxin oder umgekehrt fügt.

Was die Entstehung der Antitoxine betrifft, so sind dieselben nach Ehrlich Reaktionsprodukte der lebenden Körperzellen. Ehrlich hat für diesen Vorgang eine Theorie, die Seitenkettentheorie, aufgestellt, welche, auf dem Boden chemischer Vorstellungen erwachsen, die Entstehung aller bei der Immunität sich bildenden Schutzstoffe vom physiologischen Gesichtspunkt aus zu erklären sucht. Wir müssen für die Toxine als Grundbedingung der Giftwirkung eine spezifische Bindung an das Protoplasma gewisser Zellbezirke annehmen. Ein Gift ist für den Organismus nur krankmachend oder tödlich, wenn es an bestimmte Bestandteile im

lebenden Organismus gebunden wird. So muß das Tetanusgift, welches vom Rückenmark ausgehende Symptome, die Krampferscheinungen, erzeugt, an gewisse Teile des Rückenmarkes gebunden werden, um so zu wirken. Zur Bindung der haptophoren Gruppe der Toxine dienen nach der Ehrlichschen Theorie gewisse Seitenketten des Protoplasmas oder Rezeptoren. Das Protoplasma besteht nämlich aus einem Kern, dem Leistungskern (ähnlich dem Benzolkern gedacht), und aus einer gewissen Zahl an diesem sitzender Seitenketten oder Rezeptoren von verschiedener Funktion. Im normalen Leben des Protoplasmas dienen diese Rezeptoren der Ernährung, indem sie alle möglichen in den Organismus gelangten fremdartigen Stoffe zu Nahrungszwecken an sich reißen und für den Leistungskern assimilieren. Die Toxine verankern sich, bevor sie zu dem Leistungskern gelangen, an einen der vielen Rezeptoren, und zwar nur an denjenigen, der eine besondere Beziehung zu ihnen hat, wenn also die haptophoren Gruppen des Toxins und der Rezeptoren aufeinanderpassen „wie der Schlüssel zum Schloß paßt". Die Besetzung von Rezeptoren durch die haptophore Gruppe der Toxine bedingt aber für das Leben, besonders die Ernährung der Zelle, einen Defekt. Bei sehr großen Giftdosen oder sehr empfindlichen Zellen tritt der Tod der Zelle ein; ist die Wirkung nicht so stark (nicht tödliche Toxindosen) oder werden weniger empfindliche Zellen von dem Gift getroffen, so tritt nur eine Reizung ein. Der Defekt löst Regenerationserscheinungen aus, derart, daß die durch die Besetzung ihrer natürlichen Funktion entzogenen Rezeptoren neugebildet werden. Einem von Weigert begründeten biologischen Gesetze folgend, bleibt die Neubildung nicht auf den Ersatz des Defektes beschränkt, sondern es erfolgt eine Überregeneration. Diese Überregeneration, die durch fortgesetzte Toxinzufuhr in vorsichtig steigenden Dosen gesteigert werden kann, hat zur Folge, daß die überproduzierten Rezeptoren von der Zelle abgestoßen werden und in die Blutflüssigkeit gelangen. Diese frei im Blute zirkulierenden Rezeptoren sind die Antitoxine; es sind dies also normale, nur übermäßig erzeugte Zellenbestandteile und Reaktionsprodukte des Organismus auf das eingedrungene Toxin. Entsprechend ihrer Entstehung haben sie die Eigenschaft, die haptophore Gruppe des entsprechenden Toxins chemisch zu binden, bewahrt (Abb. 1), sie sind daher befähigt,

schon innerhalb der Blutbahn das Gift abzufangen, von den rezeptorenführenden und deshalb giftgefährdeten Zellen abzulenken und so die Zelle vor dem Angriff der Toxine zu schützen (aktive Immunisierung). In den Kreislauf eines zweiten Organismus gebracht, üben diese freien Rezeptoren naturgemäß dieselbe Wirkung aus (passive Immunisierung). Ebenso wie die Toxine können auch andere Stoffe, wie wir sehen werden, die Bildung von Antikörpern anregen, wenn der entsprechende Rezeptor in der Zelle enthalten ist; aber nur solche Stoffe mit Antigencharakter, die vom Zellprotoplasma gebunden werden, sind fähig, zur Bildung von Antikörpern Veranlassung zu geben.



Abb. 1 (nach Levaditi).
t toxophore Gruppe des Toxins.
h haptophore „ „ „
a Antitoxin (freier Rezeptor).

Wenn in einem Tierkörper gar keine passenden Rezeptoren vorhanden sind, so kann das Gift nicht wirken, es wird nicht gebunden, und es können sich keine Antitoxine bilden. Spritzt man einer Schildkröte Tetanustoxin ein, so bleibt das Tier gesund, es findet auch keine Antitoxinbildung statt, die Zellen besitzen keine Rezeptoren für das Tetanusgift. Sie binden es nicht, so daß das Gift noch lange Zeit nach der Einspritzung im Blute nachweisbar ist. Ebenso verhält sich die Taube gegen Tollwutgift; das in das Gehirn eingebrachte Tollwutgift ist nach zwanzig Tagen noch darin nachzuweisen; es tritt keine Spur von Erkrankung, aber auch keine Spur von Antitoxinbildung auf. Andere Tiere bilden dagegen Antitoxin gegen Gifte, trotzdem sie gegen dieselben unempfindlich sind. Der Alligator bindet eingespritztes Tetanusgift, es verschwindet sehr schnell aus seinem Blute; doch erkrankt er nicht, weil die Zellen gegen die toxophore Gruppe unempfindlich sind, andererseits bildet er im Gegensatz zu der Schildkröte reichliche Mengen von Antitoxin. Eine Reihe von Tierarten erzeugt nach Einverleibung von Tetanusgift Tetanusantitoxin, ohne daß es zu krankhaften Störungen des Zentralnervensystems kommt, indem andere Organe ihres Körpers bindende Gruppen für das Toxin haben und die Rezeptoren dieser Organe die Antitoxinproduktion übernehmen. So besitzt nach v. Wassermann das Kaninchen im Gegensatz zum Meer-

schweinchen nicht nur im Zentralnervensystem, sondern auch in der Milz und Leber Rezeptoren für die Verankerung des Tetanusgiftes, also in Organen, die durchaus nicht durch besondere Empfindlichkeit für dieses Toxin ausgezeichnet sind. Kaninchen können daher an Tetanus erliegen, ohne die typischen Kontrakturen zu zeigen (Tetanus ohne Tetanus); trotzdem bilden sie Antitoxin.

Zur Erzeugung des Antitoxins genügt auch die haptophore Gruppe des Toxins (Toxoid) allein, da die Bindung der haptophoren Gruppe an die Seitenketten des Protoplasmas die Überproduktion und Abstoßung derselben bewirkt. Nach v. Wassermann und Bruck muß aber dabei die Bindung mit einem bestimmten Grad von Reiz einhergehen, um die Abstoßung der Rezeptoren zu erzielen. Mit einem vollkommen ungiftig gewordenen Tetanustoxin, also der reinen haptophoren Gruppe, ließen sich keine beträchtlichen Mengen von Antitoxin erzeugen, wohl aber mit einem noch schwach wirkenden Gift, das noch Spuren toxophorer Gruppen enthielt; es genügen also ganz geringe Reize dazu. Ebenso kommt es nicht zur Antitoxinbildung bei Einspritzung eines genau neutralisierten Gemisches von Toxin und Antitoxin, da die mit Antitoxin besetzten haptophoren Gruppen des Giftmoleküls unfähig sind, von den Körperzellen gebunden zu werden und deshalb keine Neubildung von Rezeptoren stattfindet; hierzu ist also ein gewisser Reiz (Bindungsreiz) notwendig.

Die Grundzüge der Ehrlichschen Seitenkettentheorie lassen sich also kurz folgendermaßen zusammenfassen: ein Toxin ist nur krankmachend für solche Individuen, welche eine das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen. Das eindringende Toxin wird an die Seitenketten oder Rezeptoren gebunden, die Zelle reagiert darauf mit einer Überproduktion dieser Rezeptoren, die dann abgestoßen werden und in das Blut übergehen (Antitoxin), mit anderen Worten: dieselben Organe, welche eine spezifische Beziehung zu den Toxinmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlauf des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder regenerierten Rezeptoren, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zellen. v. Behring drückt die Ehrlichsche Hypothese so aus: dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Be-

dingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet und das daselbst vorhandene Toxin durch seine Bindung und Neutralisation verhindert, an die empfindlichen Zellen heranzutreten.

Eine Stütze für diese Theorie erbrachten die Untersuchungen von v. Wassermann. Da das Tetanustoxin in erster Linie auf die Zellen des Zentralnervensystems wirkt, so war anzunehmen, daß das normale Rückenmark imstande sein muß, auch außerhalb des Organismus in vitro Tetanusgift zu binden, dies war in der Tat der Fall. Wurde Meerschweinchen Tetanusgift und eine Emulsion von Meerschweinchengehirn eingespritzt, so blieben die Tiere am Leben; schwächer schützte eine Emulsion von Rückenmark; die anderen Organe des Meerschweinchens waren völlig unwirksam. Wie Doenitz ferner zeigte, vermag nur die graue, nicht aber die weiße Substanz des Nervensystems Toxin zu binden, ferner verliert das Gehirn durch Kochen seine bindende Fähigkeit. Nach Untersuchungen von Blumenthal sowie von Ransom wird das Tetanusgift auch im lebenden Tier vom Zentralnervensystem gebunden. Wenn man Tetanusgift in tödlichen Mengen empfindlichen Tieren einspritzt und nach dem Tode derselben die einzelnen Organe auf ihren Giftgehalt untersucht, so lassen sich überall beträchtliche Giftmengen nachweisen, nur nicht im Zentralnervensystem. Ferner verliert das Nervengewebe dieser Tiere je nach der Menge des eingeführten Toxins und der Art der Einspritzung entweder teilweise oder vollkommen die Eigenschaft, als Emulsion antitoxisch zu wirken, und kann sogar toxisch werden. Für die Ehrlichsche Anschauung sprechen auch die Abrin-Immunisierungsversuche Roemers von der Konjunktiva aus. Da die Konjunktiva spezifische Beziehungen zu den Giftmolekülen des Abrins besitzt, die sich in einer sehr lebhaften Entzündung äußern, so war anzunehmen, daß sie auch bei der Immunisierung eine Rolle spielen mußte. In der Tat hatte bei einem Kaninchen, welches vom rechten Auge aus immunisiert und in der dritten Woche getötet worden war, die Konjunktiva dieses Auges deutliche giftneutralisierende Wirkung — eine Maus, die eine Mischung von Abrin und dieser Konjunktiva erhielt, blieb gesund —, während die Konjunktiva des anderen Auges wirkungslos war (lokale Erzeugung von Antitoxin). Überhaupt können nach v. Wassermann in jedem Gewebe unter dem Einfluß der Infektionsstoffe lokal Antikörper gebildet werden.

Die Seitenkettentheorie erklärt die wichtigste und wunderbarste Eigenschaft der Antitoxine und überhaupt aller Antikörper, nämlich ihre Spezifität und ihre spezifische Entstehung, einfach dadurch, daß die spezifische Beziehung des Toxins zu dem zugehörigen Reaktionsprodukt des Organismus gar nicht erst entsteht, sondern schon vorgebildet vorliegt. Bei der Vielheit der Gifte und der dagegen gebildeten Antitoxine ist es nach Ehrlich wenig wahrscheinlich, daß die Körperzellen, deren Funktion, die Bildung der Antikörper, als ein reaktiver Vorgang anzunehmen ist, jedesmal ganz neue, bis dahin unbekannte Atomgruppierungen im Körper schaffen sollten, vielmehr

lag der Gedanke nahe, daß sich in den Zellen physiologische Analoga der spezifisch bindenden Antikörpergruppe vorfinden. Von verschiedenen Seiten wurde auch im normalen Blutserum eine Reihe von Antitoxinen nachgewiesen. So fanden Wassermann und Abel das Blut von Personen, welche niemals Diphtherie überstanden hatten, wirksam gegen Diphtheriegift. Ebenso zeigte das Serum von normalen Pferden in 20 bis 30% der untersuchten Tiere antitoxische Wirkung gegenüber dem Diphtheriegift, obwohl die Pferde gegen Diphtheriebazillen refraktär sind. Außerdem enthält das Pferdeserum Antitetanolysin, ferner Antistaphylotoxin und noch andere gegen bakterielle blutlösende Gifte gerichtete Antikörper.

Antifermente.

Entsprechend der Bildung der Antitoxine entstehen nach der Einspritzung von Fermenten spezifische Antifermente, welche die Wirkung der Fermente aufheben. Durch Einspritzung von Lab wird ein Stoff erzeugt, das Antilab, der die spezifische Fermentwirkung des Labs aufhebt (Morgenroth). Andere Antifermente sind Antidiastase, Antitrypsin, Antipepsin, Antiemulsin, Antisteapsin, das Antifibrinferment und das Antileukozytenferment. Das proteolytische Ferment der Leukozyten (Müller und Jochmann) findet sich ausschließlich bei den polynukleären Leukozyten, nicht bei den Lymphozyten; frei und wirksam wird es erst nach dem Absterben der Leukozyten. Das Antiferment des Leukozytenferments findet sich im normalen Blutserum sowie in Transsudaten und Exsudaten. Ein Zusatz der drei- bis fünffachen Menge von Blutserum zum Eiter kann dessen eiweißverdauende Wirkung völlig aufheben. Dieses Antiferment im Blutserum ist thermolabil, bei Temperaturen über 60° geht es zugrunde. Die Antifermente wurden auch therapeutisch verwendet.

Normales Menschenserum hemmt auch die verdauende Kraft von Trypsinlösungen in geringem Maße; gesteigert ist dieses Vermögen bei allen mit Kachexie und Eiweißzerfall einhergehenden Zuständen, so bei Karzinomen wie chronisch-septischen Affektionen. Nach Brieger und Trebing sollte die Antifermentreaktion für Karzinome bezeichnend sein, doch hat sich dies nicht bestätigt, da sie auch bei anderen Krankheitszuständen gefunden wurde.

Proteolysine.

Wie der Körper auf die Einverleibung der löslichen Toxine Antitoxin erzeugt, bildet er gegenüber fremdartigen Zellen ver-

schiedener Art spezifische, diese Zellen lösende Stoffe, die Lysine. Derartige Antikörper werden gebildet gegen Bakterien: Bakteriolysine, gegen rote Blutkörperchen: Hämolysine, und gegen andere Zellen: Zytolysine oder Zytotoxine. Endlich werden auch ungeformtes Eiweiß verdauende fermentartige spezifisch wirkende Antikörper nach Einspritzung desselben gebildet. Diese Proteolysine spielen auch eine Rolle bei der Überempfindlichkeit. Für die Abwehr gegenüber lebenden Infektionserregern kommen nur die Bakteriolysine in Betracht, doch ist eine genauere Besprechung der Hämo- und Zytolysine notwendig, da bei diesen Stoffen die Wirkungsart der Bakteriolysine festgestellt wurde und deutlicher erklärt werden kann.

Bakteriolysine.

Während die Antitoxine nur auf die von den Bakterien gebildeten Gifte wirken und die Bakterien selbst unbeeinflußt lassen, vernichten die Schutzstoffe bei der natürlich oder künstlich erworbenen Bakterienimmunität, die Bakteriolysine, die lebenden in den Körper eingedrungenen Infektionserreger und verleihen so dem Organismus Schutz gegen das Eindringen der Krankheitserreger. Derartige Schutzstoffe finden sich in dem Blute von Menschen und Tieren, welche eine natürliche oder künstliche Cholera- oder Typhusinfektion durchgemacht haben. Die Art und Weise, wie diese von R. Pfeiffer entdeckten bakteriolytischen Stoffe wirken, läßt sich beobachten, indem man eine Mischung von hochwertigem, verdünntem Immunserum, z. B. von Choleraserum und den betreffenden Bakterien (Choleravibrionen), einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle spritzt und dann von Zeit zu Zeit mit Glaskapillaren Tropfen des Exsudats entnimmt und frisch oder gefärbt untersucht. Die Bakterien gehen in kürzester Zeit auf eigentümliche Weise in dem Peritonealinhalt zugrunde, sie büßen fast augenblicklich ihre Beweglichkeit ein, fangen nach 10 Minuten an aufzuquellen und verwandeln sich nach weiteren 10 Minuten in kleine kokkenähnliche Kügelchen (Entartungsformen der zugrunde gehenden Vibrionen). Nach weiteren 20 Minuten ist auch von diesen Vibrionentrümmern fast nichts mehr zu sehen; die Choleravibrionen haben sich in dem Bauchhöhleninhalt aufgelöst, indem sie dabei dem Exsudat eine eigentümliche fadenziehende

Beschaffenheit verleihen (Pfeiffersche Reaktion). Das Tier bleibt am Leben. In der Bauchhöhle eines Tieres, dem Choleravibrionen ohne Serum oder ein Gemisch von Vibrionen und normalem Serum eingespritzt werden, bleiben dagegen diese beweglich, vermehren sich und bedingen den Tod des Tieres. Dieselbe Erscheinung der Bakteriolyse tritt auch ein, wenn man einem künstlich gegen Cholera hochimmunisierten Meerschweinchen Choleravibrionen allein in die Bauchhöhle einspritzt.

Antitoxische Eigenschaften gegenüber den in den Bakterien enthaltenen Giftstoffen besitzen diese Körper nicht, wenigstens nicht in erheblichem Grade, ja es können sogar Tiere, in deren Bauchhöhle das Serum eine Auflösung der Bakterien herbeigeführt hat, an diesen intrazellulären, nun durch die Auflösung frei gewordenen Giften zugrunde gehen; namentlich wird dies der Fall sein, wenn die Zahl der im Körper kreisenden Bakterien eine große ist. Doch lassen sich aus Cholera- und Typhuskulturen Toxine gewinnen, mittels deren Antitoxine (R. Kraus) hergestellt werden können, allerdings sind diese bis jetzt gewonnenen Antitoxine nur schwach und ihr Vorkommen bestritten. Eine Entgiftung der giftigen Bakterienprodukte kann auch dadurch eintreten, daß ein weiterer Abbau zu ungiftigen Produkten erfolgt (R. Pfeiffer). Die Antiendotoxinbildung, die von einigen Forschern, z. B. Besredka, angenommen wird, lehnen R. Pfeiffer und seine Schüler ab.

Die Bakteriolysine wirken, besonders in dem Serum hochimmunisierter Tiere, noch in sehr starken Verdünnungen; so reicht von hochwertigem Choleraserum $^1/_{10}$ mg aus, um eine sicher tödliche Menge Cholerakultur im Peritoneum zur Auflösung zu bringen. Bakteriolysine wurden außer bei Typhus und Cholera gegenüber vielen anderen Infektionserregern (B. pyocyaneus, Dysenterie, B. coli u. a.) gewonnen. Die Herstellung eines Immunserums bei Tieren werden wir später kennenlernen; man spritzt einem Tier lebende, abgeschwächte oder abgetötete Kulturen ein und entnimmt nach einiger Zeit Blut.

Die Wirkung des Immunserums bei der Bakteriolyse ist eine quantitative, man kann also wie beim antitoxischen Serum die Sera titrieren, d. h. die Mindestmenge von Serum ermitteln, die gerade noch imstande ist, im Tierkörper eine bestimmte Menge einer Bakterienkultur zur Auflösung zu bringen. Die Virulenz der Kultur

ist dabei von großer Bedeutung, zur Auflösung von hochvirulenten Kulturen ist weit mehr Serum nötig als für eine wenig virulente Kultur. Das bei den Antitoxinen gültige Gesetz der multipeln Proportionen hat für die Bakterienimmunität keine Geltung; es gelingt nicht, gegen Multipla der Infektionsdosis durch Multipla der Serumdosis zu schützen.

Die bakteriolytische Wirkung des Immunserums ist spezifisch, Choleraserum löst nur Choleravibrionen, Typhusserum nur Typhusbazillen. Man benutzt daher diese spezifische Eigenschaft zu diagnostischen Zwecken nach zwei Richtungen: zur Identifizierung einer Bakterienart und zur Erkennung einer Krankheit. Wenn z. B. eine aus den Ausscheidungen eines Cholerakranken isolierte choleraverdächtige Bakterienart durch ein Choleraserum, das durch Vorbehandlung von Tieren mit Cholerabazillen gewonnen wurde, aufgelöst wird, so handelt es sich bei dieser Bakterienart um eine Cholerakultur; fällt dagegen die Reaktion negativ aus, so handelt es sich nicht um Cholerabakterien. Allerdings ist, wie weitere Untersuchungen gezeigt haben, die Reaktion insofern nicht durchaus spezifisch, als z. B. das Choleraserum auf manche dem Cholerabazillus nahe verwandte Stämme etwas stärker abtötend wirkt als Normalserum, aber niemals ebenso intensiv wie auf die zur Immunisierung benutzten Cholerabazillen selbst. In diesem Befund kommt die Gattungsverwandtschaft der betreffenden Bakterien zum Ausdruck (Gruppenreaktion). Doch sind die Unterschiede in den Serummengen beträchtlich, es muß daher die stärkste Verdünnung, in der das Serum noch wirkt, ausgewertet werden; die Bakterienart, bei der das Serum in der stärksten Verdünnung wirkt, ist die infizierende des untersuchten Falles (s. Technik). Weiterhin wird der bakteriolytische Versuch benutzt zum biologischen Nachweis einer noch bestehenden oder bereits überstandenen Krankheit, wie des Typhus oder der Cholera. Hat das von einem choleraverdächtigen Kranken entnommene Serum die Eigenschaft, eine sichere Cholerakultur in der Verdünnung von mindestens 1:100 aufzulösen, so beweist dies, daß der Untersuchte Cholerabakteriolysine in seinem Blute hat und an Cholera leidet oder sie kurz vorher überstanden hat. Für die Identifizierung einer aus dem Körper des Kranken gezüchteten Kultur braucht man also ein durch Immunisierung von Tieren gewonnenes, stark wirksames spezifisches Serum, zur

Erkennung der Krankheit aus dem Blute eine einwandfreie Kultur.

Als die Bildungsstätte der bakteriolytischen Stoffe konnten R. Pfeiffer und Marx für Cholera, v. Wassermann für Typhus die blutbildenden Organe, insbesondere die Milz, das Knochenmark und die Lymphdrüsen feststellen. In den Organen beginnt die Bildung der Schutzstoffe bei der künstlichen Choleraimmunisierung bereits nach 24 Stunden und nimmt gegen den vierten und fünften Tag immer mehr zu. Von diesen Organen aus werden dann die Schutzstoffe an das Blut abgegeben, womit die Immunisierung des Körpers beendigt ist. Nach Ehrlich werden auch die Lysine dadurch erzeugt, daß die Bakterien von den entsprechenden Zellrezeptoren gebunden, diese dann im Überschuß neugebildet und als spezifische Lysine in das Blut abgestoßen werden. Nach v. Wassermann können nicht die blutbildenden Organe allein, sondern unter Umständen jede Zelle, welche imstande ist, Infektionsstoffe zu binden, auch die betreffenden Bakteriolysine erzeugen; wenn man einer Reihe von Kaninchen Typhusbazillen intravenös, einer anderen Reihe intrapleural und anderen intraperitoneal einspritzt, so zeigt je nach der Wahl der Eingangspforte entweder das Serum oder das Pleuraexsudat oder das Peritonealexsudat einen besonders starken Gehalt an Antikörpern. Heim fand bei den gegen Pneumokokken immunisierten Tieren fast sämtliche Zellgebiete des immunisierten Körpers schutzstoffhaltig. Durch Fermentation mittels anaerober Bazillen wurden die in den Zellen eingeschlossenen Schutzstoffe frei. Die Zellen beantworten also den Kontakt mit Bakterien durch lokale immunisatorische Reaktionen. Die bei manchen Krankheiten durch einmaliges Überstehen erworbene örtliche Widerstandsfähigkeit der Gewebe, z. B. der Darmschleimhaut gegenüber den Typhusbazillen, beruht nach v. Wassermann auf einer uns noch unbekannten spezifischen biologischen Umstimmung des Gewebes, so daß später eindringende Typhusbazillen keine Wirkung auf die Zelle mehr haben. Diese örtliche Immunität der Gewebe gegenüber den Infektionserregern ist aber mit der Serumimmunität nicht gleichzustellen.

Auch die Bakteriolysine sind ebensowenig wie die Antitoxine etwa nur unmittelbare Umwandlungsprodukte der Bakterien. Wie Kolle und Friedberger zeigten, regt schon eine einmalige Einspritzung von kleinsten Mengen Cholerabakterien bei Menschen und Tieren eine sehr starke Bildung von Immunkörpern an, deren Menge in gar keinem Verhältnis zu den einverleibten Bakteriendosen steht. Durch 1 mg abgetöteter Cholerakultur werden beim Menschen Bakteriolysine erzeugt, welche viele Tausend Milligramm Choleravibrionen im Meerschweinchen auflösen. Bei intravenöser Einspritzung bedarf es sogar nur unendlich kleiner Mengen, z. B. $^1/_{1000}$ mg einer abgetöteten Cholerakultur, um bei Kaninchen Immunserum zu erzeugen; bei subkutaner Zuführung müssen da-

gegen größere Mengen genommen werden. Nach R. Pfeiffer ist das Auftreten der Bakteriolysine als spezifische Sekretion auf spezifischen Reiz aufzufassen.

Ursprünglich wurde von R. Pfeiffer angenommen, daß die Bakteriolysine nur im Tierkörper wirken, da im Reagenzglas keine starke bakterientötende Wirkung nachzuweisen war. Es hatte sich gezeigt, daß vorher ganz unwirksame Choleraserumverdünnungen nach 20 Minuten langem Verweilen im Peritonealraume des Meerschweinchens so verändert wurden, daß nun auch außerhalb des Organismus ausgesprochene Bakteriolyse zustande kam. Metschnikoff und Bordet fanden aber auch im Reagenzglase deutliche, ohne weiteres unter dem Mikroskop zu beobachtende Bakteriolyse, wenn ganz frisches Immunserum benutzt wurde oder zu älterem Immunserum Peritonealflüssigkeit oder frisches, normales Serum zugesetzt wurde. Dagegen ist älteres, schon länger aufbewahrtes Immunserum unwirksam, die bakteriolytische Wirkung geht also beim Stehen des Serums ganz von selbst verloren. C. Fraenkel und Sobernheim machten die wichtige Beobachtung, daß man durch Erhitzen auf 60° einem Immunserum seine bakteriziden Eigenschaften völlig nehmen, aber mit einem solchen Serum dennoch Tiere vor der tödlichen Infektion mit Choleravibrionen schützen kann. Wie Bordet dann zeigte, verliert ein außerhalb des Körpers bakterizid wirkendes Serum durch Erwärmen auf 56° diese Kraft vollständig; ein solches wirkungslos gemachtes Serum übt aber im Tierversuch unveränderte Schutzkraft aus und gewinnt auch im Reagenzglase die ursprüngliche Lösungskraft durch Zusatz einer kleinen Menge normalen Ziegen- oder Meerschweinchenserums, welches an und für sich nicht lösend ist. Man bezeichnet diese Vorgänge als Inaktivierung und Reaktivierung eines Serums. Bei der Bakteriolyse wirken also zwei Substanzen neben- und miteinander, eine im Immunblut enthaltene, bei 56° haltbare, welche den Träger der spezifischen Schutzwirkung darstellt und welche Ehrlich als Immunkörper oder Ambozeptor bezeichnet, und eine zweite, leicht zerstörbare (bei längerem Aufbewahren, beim Erhitzen auf 56°), welche in jedem normalen Serum vorkommt, das Alexin (Buchner) oder Komplement (Ehrlich). Die eigentliche abtötende Kraft kommt dem Komplement zu, während dem Immunkörper eine wichtige Vermittlerrolle zwischen dem Komplement und

der betreffenden Bakterienart zufällt. Der durch die Vorbehandlung eines Tieres mit einer Bakterienart entstehende Immunkörper wirkt spezifisch nur auf den Mikroben, welcher im gegebenen Falle zur Vorbehandlung diente, während die nicht spezifischen Alexine oder Komplemente auf alle möglichen Bakterien wirken. Der Alexingehalt der Immunsera ist durchaus nicht größer als der normaler Sera, der bedeutende Unterschied in der Wirkung beider Serumarten kann daher nur auf deren verschiedenen Gehalt an Immunkörpern bezogen werden. Wir werden die Art und Weise der Wirkung dieser beiden Komponenten bei der Besprechung der ganz analog den Bakteriolysinen wirkenden Hämolysine genauer erörtern. Der Pfeiffersche Versuch gelingt im Tierkörper auch bei Verwendung von älterem Immunserum, das kein Komplement mehr enthält, deshalb so sicher und gleichmäßig, weil der Tierkörper das nötige Komplement liefert. Bei Verwendung von älterem oder durch Erhitzen auf 56° inaktiviertem Immunserum, dem frisches Serum eines normalen Tieres (Komplement) zugesetzt ist, läßt sich auch, wie Bordet festgestellt hat, in vitro Bakteriolyse und Abtötung der Bakterien erzielen.

Darauf beruht das Verfahren des bakteriziden Versuchs in vitro nach Neisser-Wechsberg (s. Technik), das besonders von Stern und Koerte zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung des von Typhuskranken stammenden Serums und damit zum Nachweis von Typhus (ähnlich wie der Pfeiffersche Tierversuch) benutzt wurde. Das Verfahren ist zwar einfacher, billiger, da es kein Tiermaterial beansprucht, und auch bei Berücksichtigung der Fehlerquellen in der Hand des Geübten zuverlässig, doch gibt der Tierversuch gleichmäßigere und eindeutigere Ergebnisse. Übrigens geht nach Töpfer und Jaffé die Wirkung des Serums im Plattenversuch nicht mit der im Tierversuch immer parallel; es scheint daher, daß die beiden Vorgänge nicht auf derselben Ursache beruhen.

Bei dem Zusammentritt von Serum und den Bakterien in vitro wird der Ambozeptor an die Bakterien gebunden, ähnlich wie Antitoxin an Toxin, doch sind bei den Bakteriolysinen die Verhältnisse verwickelter, und eine völlige Absättigung gelingt nicht. Oft bestehen nach v. Wassermann zwischen den verschiedenen Stämmen derselben Bakterienart, z. B. Typhusbazillen, beträchtliche Unterschiede in der Fähigkeit, die Ambozeptoren des spezifischen Serums zu binden. Bei einzelnen Bakterien ist diese Bindung spezifisch; so werden bei Choleraserum die Ambozeptoren von echten Cholera-

vibrionen gebunden, von choleraähnlichen dagegen nicht; die Rezeptoren choleraähnlicher Vibrionen sind also von denen echter Choleravibrionen verschieden (Meinicke, Jaffé und Flemming). Virulenz und bindende Kraft stehen aber nicht konstant in Zusammenhang miteinander.

Für die Heilwirkung eines bakteriolytischen Immunserums sind beide Komponenten, der Ambozeptor und das Komplement, von derselben Bedeutung. Wie M. Neisser und Wechsberg bei bakteriziden Reagenzglasversuchen zeigten, ist aber nicht nur eine absolute Menge von Ambozeptor und Komplement zur Abtötung einer bestimmten Menge von Bakterien nötig, sondern die beiden Komponenten müssen auch in einem relativen Mengenverhältnis zueinander vorhanden sein. Injiziert man abgestufte Mengen eines durch Erhitzen inaktivierten Immunserums (Ambozeptor) mit konstanten Mengen von normalem frischem Serum (Komplement) und den betreffenden Bakterien einem Tiere, so versagen die Bakteriolysine bei den höheren Dosen des Immunserums, die Bazillen werden nicht abgetötet, sondern sie fangen zu wachsen an. Wahrscheinlich verbinden sich die von den Bakterien nicht gebundenen, freien, überschüssigen Ambozeptoren, da sie hohe Avidität zu den Komplementen besitzen, mit diesen, so daß genügend Komplement zur Auflösung der Bakterien nicht übrigbleibt. Durch einen bedeutenden Überschuß von Immunkörpern kann also die bakterizide Wirkung aufgehoben werden (Komplementablenkung).

Nach Metschnikoff beruht auch bei Cholera und Typhus die Immunität in der Hauptsache auf Phagozytose; die extrazelluläre Auflösung der Bazillen beim Pfeifferschen Versuch ist durch den vorhergehenden Zerfall der Leukozyten bedingt. Durch die Einspritzung der Bazillen gehen eine Anzahl von Leukozyten durch Phagolyse zugrunde und lassen dabei das Komplement (Zytase) frei werden, welches nunmehr mit dem eingespritzten Immunserum die Auflösung der Bazillen in der freien Bauchhöhle hervorruft. Wird die Phagolyse dadurch ausgeschaltet, daß man einem Meerschweinchen am Tage vor dem Versuch Bouillon in die Bauchhöhle spritzt und so eine Ansammlung von widerstandsfähigen Leukozyten bewirkt, so tritt überhaupt keine extrazelluläre Auflösung der Bakterien auf; die so vorbereiteten Leukozyten bleiben ungeschädigt und entfalten ihre phagozytären Eigenschaften (Metschnikoffscher

Versuch). Diese Beobachtungen wurden von verschiedenen Seiten (Bail) bestätigt, von anderen bestritten.

Hämolysine.

Unter Hämolyse versteht man den Austritt des Hämoglobins aus den roten Blutkörperchen. Das Stroma derselben ist nach Ehrlich als eine diffusionsverhindernde Membran aufzufassen, die den Austritt des im Serum leicht löslichen Hämoglobins verhindert. Wenn diese Membran durchlässig wird, so tritt das Hämoglobin aus dem Stroma aus und löst sich im Serum auf, das Blut wird lackfarben, das Stroma selbst bleibt dabei erhalten.

Zur Darstellung der Hämolyse (s. Technik) nimmt man 5%ige Aufschwemmungen von defibriniertem Blut in 0,8%iger Kochsalzlösung und setzt hierzu wechselnde Mengen des frischen aktiven hämolytischen Serums zu. Die Gemische werden zwei Stunden in den Brutschrank bei 37° gestellt, bei Hämolyse wird die vorher deckfarbene Blutflüssigkeit lackfarben.

Man kennt eine große Reihe von Körpern, die Hämolyse bedingen, zunächst zahlreiche chemische Stoffe, wie die Alkalien, Gallensäuren, insbesondere aber Saponin u. a.; ebenso wirken verschiedene Substanzen pflanzlichen Ursprungs, wie Rizin (das Alkaloid des Rizinussamens), Abrin, Robin, Krotin, Phallin. Auch verschiedene Bakterien besitzen hämolytische Eigenschaft, so das in Tetanuskulturen neben dem eigentlich krampferregenden Toxin, dem Tetanospasmin, enthaltene Tetanolysin, ebenso Bouillonkulturen von Choleravibrionen, B. pyocyaneus, Typhus- und Kolibazillen, Streptokokken und Staphylokokken. Die Staphylokokken bilden außer einem Hämolysin, dem Staphylolysin (M. Neisser und Wechsberg), auch ein Leukozidin, das die Leukozyten lähmt und auflöst. Manche normale Sera, besonders das normale Pferdeserum, enthalten einen das Staphylolysin neutralisierenden Antikörper. Von tierischen Giften ist besonders das Schlangengift, das Kröten- und Spinnengift stark hämolytisch.

Auch das Serum vieler Tiere ist imstande, die Erythrozyten fremder Spezies aufzulösen: so besitzt namentlich das Aalserum starke hämolytische Eigenschaft. Bei den Transfusionsversuchen überzeugte man sich, daß das Blut eines Tieres bei subkutaner und besonders bei intravenöser Injektion für eine andere Tierart und

auch für den Menschen giftig werden kann, da die Blutkörperchen in dem fremden Serum mehr oder weniger schnell aufgelöst werden. So löst Hundeserum die Erythrozyten der Kaninchen bei 37° in 1½ Minuten, die des Meerschweinchens schon in ¾ Minuten, die Blutkörperchen des Rindes werden im allgemeinen von fremdem Serum nur nach längerer Wirkung aufgelöst. Wie Buchner zeigte, hängt die hämolytische und die bakterizide Fähigkeit des Normalserums aufs engste miteinander zusammen, beide gehen beim Stehen oder Erhitzen des Serums verloren und sind auf die Wirkung derselben Stoffe, der Alexine, zurückzuführen.

Ein sehr bedeutender Fortschritt war es, als man die normalerweise in verhältnismäßig geringem Grade vorhandenen hämolytischen Eigenschaften des Blutserums künstlich hochgradig steigern bzw. beliebig neu erzeugen lernte und spezifische Hämolysine herstellte. Belfanti und Carbone zeigten zuerst, daß das Serum von Pferden, welchen Kaninchenblut wiederholt eingespritzt wurde, eine erhebliche Giftigkeit auf Kaninchen gewinnt, während das Serum eines nicht vorbehandelten Pferdes für Kaninchen unschädlich ist. Bordet, dem wir hauptsächlich die Ausbildung der Immunisierung mit Erythrozyten verdanken, fand dasselbe bei dem Serum von Meerschweinchen, welchen in 0,8%iger Kochsalzlösung aufgeschwemmte rote Blutkörperchen von Kaninchen wiederholt eingespritzt worden waren; ein solches Serum löste im Reagenzglase sehr rasch und intensiv Kaninchenblutkörperchen, dagegen keine Erythrozyten anderer Blutarten. Diese hämolytischen Sera wirken also spezifisch nur auf das Blut, welches zur Vorbehandlung diente. Dasselbe Verhalten wurde bei einer ganzen Reihe von Tieren festgestellt; man kann das gesetzmäßig dahin ausdrücken, daß das Serum eines Individuums der Spezies A, welches durch intraperitoneale, subkutane oder intravenöse Einspritzungen mit den Erythrozyten der Spezies B vorbehandelt wird, die Eigenschaft bekommt, die Blutkörperchen der Spezies B in vitro aufzulösen, und zwar nur die der Spezies B. Ferner zeigte Bordet, daß durch solche spezifische Sera die hämolytische Wirkung von einem Tier auf das andere übertragen werden kann. Zur Erzeugung von Hämolysinen genügt nach Friedberger die Einspritzung kleinster Mengen von fremdartigen Erythrozyten (1—1½ mg einer 50%igen Blutaufschwemmung).

Genauere Untersuchungen haben allerdings ergeben, daß die Wirkung der Hämolysine nicht streng spezifisch ist. So wirkt ein durch Einspritzung von Menschenblut gewonnenes Serum auf Menschenblutkörperchen, aber auch auf die des Affen, dagegen auf keine anderen; das mit Hühnerblut bei Meerschweinchen erzeugte Serum wirkt auch schwach hämolytisch auf Taubenblut (v. Dungern). Derartige Erscheinungen findet man aber nur bei einigermaßen verwandten Tieren, während die Hämolysine entfernter stehender Tierarten völlig verschieden sind. Auch diese Gruppenhämolysine wirken aber stets am stärksten gegenüber dem Blute des Tieres, das zur Vorbehandlung gedient hat, weit schwächer gegenüber dem der verwandten Tierarten; insbesondere sind die quantitativen Unterschiede sehr beträchtlich.

Ebenso wie das bakteriolytische Serum verliert auch das hämolytische durch halbstündiges Erwärmen auf 56° seine Wirkung. Setzt man zu diesem inaktivierten Serum eine kleine Menge frischen normalen Serums, die an und für sich nicht lösend wirkt, hinzu, so tritt wieder volle Hämolyse ein, das Serum wird reaktiviert. Wir müssen auch bei den Hämolysinen zwei neben- und miteinander wirkende Stoffe annehmen, den hitzebeständigen, spezifischen, durch die Vorbehandlung bedingten Immunkörper oder Ambozeptor, und das bei 56° zerstörbare, bereits im normalen Serum enthaltene nicht spezifische Alexin oder Komplement.

Während diese Tatsache von allen Forschern zugegeben wird, sind die Ansichten über den Mechanismus der Einwirkung der beiden Komponenten geteilt. Da die Verhältnisse bei den Hämolysinen vollkommen den bei den Bakteriolysinen entsprechen und also auch für die Immunitätslehre von Bedeutung sind, so müssen wir die darüber angestellten Versuche genauer besprechen.

Zunächst zeigte sich, daß der Ambozeptor des hämolytischen Serums durch die spezifisch zugehörigen Blutkörperchen gebunden wird. Diese Bindung ist sehr fest, denn es gelingt nicht, den einmal gebundenen Ambozeptor durch Digerieren mit physiologischer Kochsalzlösung in nachweisbarer Menge wieder zu entreißen. Das Komplement tritt erst in Wirkung, nachdem die Blutkörperchen sich mit dem Ambozeptor verbunden haben. Der Beweis hierfür wurde von Ehrlich und Morgenroth in folgender Weise erbracht: Werden Blutkörperchen mit Komplement (frischem normalem

Serum) längere Zeit zusammengebracht, dann durch Zentrifugieren vom Komplement getrennt und nun mit dem Ambozeptor (1/2 Stunde auf 56° erhitztes Immunserum) versetzt, so erfolgt keine Hämolyse. Wird dagegen zunächst der Ambozeptor und nach dem Zentrifugieren das Komplement zugesetzt, so tritt Lösung der Blutkörperchen ein, weil der Ambozeptor gebunden wurde. Ferner zeigte sich, daß der Ambozeptor bei 0° gebunden wird, während die Komplementwirkung erst in der Wärme bei 30° eintritt (Kältetrennungsversuch). Durch das Kälteverfahren kann also das Komplement aus dem aktiven Serum gesondert gewonnen werden. Ehrlich und Morgenroth deuteten diesen Versuch dahin, daß der Ambozeptor eine Bindungsgruppe mit maximaler, bereits in der Kälte vorhandener Avidität zum Blutkörperchen, andererseits eine solche mit geringerer, erst bei höheren Temperaturen in Wirksamkeit tretender Avidität für das Komplement besitzt. Das Komplement vermag dagegen sich nicht unmittelbar mit den roten Blutkörperchen zu verbinden, vielmehr wirkt das Komplement nur durch die Vermittlung des Ambozeptors. Dieser besitzt zwei bindende Gruppen, die zytophile, welche an den Rezeptor des Blutkörperchens angreift, und die komplementophile, welche sich mit dem Komplement des normalen Serums verbindet, und zwar besitzt die erstere Gruppe, wie eben erwähnt, eine höhere Avidität als die zweite. Die Rolle des Ambozeptors besteht demnach darin, sich einerseits mit dem Blutkörperchen, andererseits mit dem Komplement zu verankern, welches nach Art eines Verdauungsfermentes auf die Blutkörperchen wirkt. Der Ambozeptor vermittelt so die verdauende Wirkung des Komplementes auf die Erythrozyten. Solange ein Ambozeptor kein Komplement enthält, ist er inaktiv, beim Erwärmen auf 56° geht das weniger widerstandsfähige Komplement zugrunde. Der Ambozeptor stellt also das Zwischenglied dar, welches Komplement und

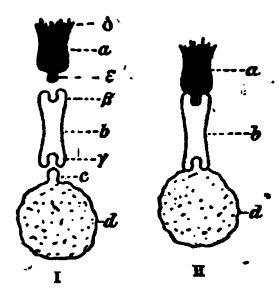


Abb. 2.

a Komplement mit zymotoxischer (δ) und haptophorer (ε) Gruppe.

b Immunkörper oder Ambozeptor mit komplementophiler (β) und zytophiler (γ) Gruppe.

c Rezeptor eines Blutkörperchens.

d Blutkörperchen.

rote Blutkörperchen aneinander fesselt. Ehrlich hat daher die wärmebeständige Substanz des Serums Ambozeptor genannt, um die doppelseitig wirkende Fangkraft auszudrücken. Das Verhältnis zwischen Blutkörperchen, Ambozeptor und Komplement geht aus Abb. 2 hervor.

Auch das Komplement besitzt nach Ehrlich zwei Funktionsgruppen, die haptophore, welche mit der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors reagiert, und die zymotoxische, welche die fermentähnliche blutlösende Wirkung ausübt. Durch Erhitzung des Serums auf 56° geht das Komplement in eine Modifikation, das Komplementoid (analog dem Toxoid), über, bei der die haptophore Gruppe noch erhalten ist, während die zymotoxische Gruppe ihrer Wirkungskraft beraubt ist; sie kann den Ambozeptor an seiner komplementophilen Gruppe wohl noch besetzen, aber ihn nicht mehr aktivieren.

In salzarmen Lösungen bleibt die Hämolyse aus, da das Komplement seine Wirksamkeit verliert. Bei der Entfernung der Salze mittels Dialyse zerfällt das Komplement nach Morgenroth und Ferrata in zwei Komponenten, deren eine in den Niederschlag des Serumglobulins übergeht, die andere in Lösung bleibt. Der Globulinniederschlag, „Mittelstück", wird, wie H. Sachs und seine Schüler nachgewiesen haben, von den ambozeptorhaltigen Zellen gebunden, der in der Lösung befindliche Teil, das „Endstück", tritt zu den Blutkörperchen erst dann in Beziehung, wenn das Mittelstück verankert ist, dann erst kann die Komplementwirkung eintreten. Ferner ist durch Versuche von H. Sachs wahrscheinlich gemacht, daß die Spaltung der Hämolysine in dem Kältetrennungsversuch nicht zwischen Ambozeptor und Komplement, sondern im Komplement vor sich geht.

Bei den Bakteriolysinen ist nach Ehrlich die Wirkung ebenso wie bei den Hämolysinen. Beim Zusammenbringen von Immunserum mit den betreffenden Bakterien in vitro wird der Ambozeptor gebunden. Wenn man zu einer Bakterienaufschwemmung das spezifische Serum gibt, das Gemisch bei Bruttemperatur aufbewahrt und dann die Bazillen aus der Flüssigkeit auszentrifugiert, so hat die über dem Bakterienbodensatz befindliche klare Flüssigkeit keine oder schwache bakteriolytische Wirkung; der Ambozeptor ist ganz oder teilweise an die auszentrifugierten Bakterien gebunden, und zwar ist diese Bindung spezifisch.

Von verschiedenen Seiten wurden gegen diese Auffassung von Ehrlich und Morgenroth Bedenken erhoben; insbesondere wurde bestritten, daß Ambozeptor und Komplement eine Verbindung miteinander eingehen. Bordet

nimmt an, daß durch den Eintritt des Ambozeptors in die Blutkörperchen diese eine spezifische Schädigung erfahren, die darin zutage tritt, daß die Blutkörperchen nun dem Einfluß der lösenden Alexine (Komplemente) unterliegen, der Ambozeptor soll also die Blutkörperchen für die Alexinwirkung empfänglich, sensibel, machen; Bordet nannte daher den Immunkörper Substance sensibilisatrice oder Sensibilisator. Nach Metschnikoff fixiert sich der Immunkörper, „Fixateur", auf die Bakterien bzw. Blutkörperchen, welche dabei weder abgetötet, noch erheblich geschädigt werden; solche von Fixatoren durchtränkte Mikroben werden aber leicht von Phagozyten aufgenommen und so im Innern in Körnchen verwandelt und zerstört[1]). Bei der erworbenen Immunität werden die Phagozyten zu erhöhter Wirkung erzogen durch die Bildung von Stoffen, welche diese Zellen zur Entfaltung ihrer Tätigkeit aufreizen (Stimuline).

Nach Ehrlich und Morgenroth bestehen auch die Hämo- und Bakteriolysine des normalen Serums, wie die künstlich erzeugten, aus dem Ambozeptor und dem Komplement; nur sind im Serum normaler Tiere die Ambozeptoren in sehr geringer Menge vorhanden, während sie im Immunserum sehr reichlich vertreten sind infolge der bei der künstlichen Immunisierung erhöhten Erzeugung dieser Stoffe. Der Unterschied zwischen dem normalen und dem Immunserum ist in der Regel nur ein quantitativer, und man unterscheidet demnach natürliche und immunisatorische Ambozeptoren. Der bakterizide Stoff des normalen Blutserums, das Alexin Buchners, besteht also gleichfalls aus zwei Komponenten, dem thermostabilen, auf zahlreiche Bakterien wirkenden Ambozeptor (Normalambozeptor) und dem labilen Komplement; diesen zweiten Stoff hat daher Ehrlich als Komplement und nicht mehr als Alexin bezeichnet. Nach Gruber und Bordet hat aber in manchen Fällen das Komplement des Normalserums allein schon bakteriolytische Eigenschaften und ist also eine einheitliche Substanz, das Alexin im alten Buchnerschen Sinn.

Die Frage, ob im Serum einer bestimmten Tierspezies ein oder mehrere Komplemente enthalten sind, ob also für alle die verschiedenen bakteriziden und hämolytischen Ambozeptoren ein und dasselbe Komplement paßt, ist unentschieden. Während namentlich Bordet diese Anschauung vertritt, nehmen Ehrlich und seine Mitarbeiter eine Vielheit der Komplemente an. Wir

[1]) Wir haben also für den thermostabilen Immunkörper folgende Synonyma: Zwischenkörper, Ambozeptor (Ehrlich), Substance sensibilisatrice, Sensibilisator (Bordet), Fixateur (Metschnikoff), für die zweite im normalen Serum enthaltene thermolabile Substanz: Alexin (Buchner, Bordet), Präparin (Gruber), Komplement (Ehrlich), Zytase (Metschnikoff).

können hier auf die verschiedenen von beiden Seiten zur Stütze ihrer Ansicht ausgeführten Versuche nicht eingehen, doch spricht eine Reihe von Tatsachen für die plurimistische Anschauung. Nach Ehrlich und Morgenroth müssen wir aber im Serum nicht nur eine Vielheit von Komplementen, sondern auch eine Vielheit der Ambozeptoren, und zwar im normalen wie im Immunserum annehmen. Dies zeigt folgender Versuch. Ziegenserum löst Meerschweinchenblut und Kaninchenblut. Nach elektiver Entfernung des Ambozeptors durch die eine Blutart konnte man dennoch völlige Lösung der anderen Blutart mit demselben Serum erreichen. Ebenso konnte R. Pfeiffer für die normalen bakteriolytischen Sera eine Vielheit der Ambozeptoren feststellen; nach Mischung des Serums mit einer Bakterienart (z. B. Cholera) und nachträglichem Abzentrifugieren waren noch deutliche Schutzwirkungen gegen andere Bakterien (z. B. Typhus) nachweisbar. M. Neisser zeigte die Verschiedenheit der bakteriziden von den hämolytischen Ambozeptoren des normalen Kaninchenserums dadurch, daß er demselben durch Zusatz toter Milzbrandbazillen seine bakterizide Kraft nahm, ohne daß dadurch seine hämolytische Kraft für Ziegen- und Hammelblutkörperchen verlorenging.

Auf Grund der Anschauung, daß das Blutserum nicht ein Komplement, sondern eine Reihe verschiedener Komplemente enthält, nimmt Ehrlich weiter an, daß die Ambozeptoren nicht nur ein einziges Komplement, sondern eine Reihe verschiedener Komplemente verankern können; dem Ambozeptor sind daher mehrere komplementophile Gruppen zu vindizieren, welche auf verschiedene Komplemente eingestellt sind. Für die Hämolyse ist es nicht notwendig, daß alle komplementophilen Gruppen besetzt sind, sie kann auch eintreten, wenn einige für den betreffenden Fall verankerungsfähige Komplemente fehlen. Die für einen bestimmten Einzelfall von Hämolyse unumgänglich notwendigen Komplemente werden als „dominante", die nicht erforderlichen als „nicht dominante" bezeichnet.

Die Entstehung der Ambozeptoren erklärt Ehrlich nach der Seitenkettentheorie entsprechend der Entstehung der Antitoxine folgendermaßen: Die Ambozeptoren sitzen normalerweise als Seitenketten (Rezeptoren) am Zellprotoplasma und dienen dem Stoffwechsel. Die in den tierischen Körper eingeführten roten Blutkörperchen oder Bakterien gelangen zur Resorption, indem sie durch die Rezeptoren aufgenommen werden. Durch diese Besetzung werden die Rezeptoren außer Funktion gesetzt und dadurch ihre Übererzeugung und schließliche Abstoßung in die Blutbahn angeregt. Da solche Übererzeugung zeitweise auch im normalen Stoffwechsel vorkommt, so findet sich im normalen Blute stets eine Menge der verschiedensten Rezeptoren (Ambozeptoren) in freiem Zustande vor, und ihrer Anwesenheit verdankt das normale Blut seine mannigfaltige nichtspezifische bakterizide und hämolytische Wirkung.

Nach Ehrlich stellt also die ganze Art und Weise der Hämolysinentstehung und -wirkung und überhaupt die Immunität nichts anderes dar als einen Abschnitt der allgemeinen Ernährungsphysiologie. Vorgänge, die denen der Antikörperbildung vollkommen entsprechend sind, spielen sich im Haushalt des normalen Stoffwechsels fort und fort ab. In allen möglichen Zellen des Organismus kann die Aufnahme von Nährstoffen bzw. Produkten des intermediären Stoffwechsels Neubildung und Abstoßung von Rezeptoren veranlassen. Bei der großen Zahl der Organe und dem mannigfachen Chemismus ihrer Zellen ist das Blutplasma von einer Unzahl solcher abgestoßener Rezeptoren — zusammenfassend als Haptine bezeichnet — erfüllt. Die künstlich erzeugten Haptine besitzen genau dieselben Eigenschaften wie die natürlich vorkommenden. Bei dem Vorgang der Immunisierung werden neue Stoffe nicht gebildet, diese sind schon vor der Vorbehandlung vorhanden, aber in geringerer Menge als vorher; es findet nur eine einseitige Vermehrung einer normal bereits vorhandenen Substanz statt, es wird also eine schon bestehende Eigenschaft gesteigert.

Ehrlich unterscheidet drei Arten von Rezeptoren. Die Rezeptoren erster Ordnung sind nur durch eine spezifische haptophore Gruppe ausgezeichnet. Ihre Hauptvertreter sind die Antitoxine, die eben nur die Funktion haben, die Toxine durch deren Verankerung unwirksam zu machen. Die Rezeptoren zweiter Ordnung besitzen außer einer haptophoren Gruppe noch eine zweite spezifische (zymophore) Funktionsgruppe, mit der sie auf das gefesselte Substrat einwirken können; zu ihnen gehören die Agglutinine und Präzipitine. Die Rezeptoren dritter Ordnung sind durch zwei haptophore Gruppen ausgezeichnet; es sind dies die Ambozeptoren. Diesen fällt nach Ehrlichs Anschauung eine Hauptfunktion im Zelleben zu, indem sie die Fähigkeit besitzen, einerseits Nährstoffe und andererseits im Blute kreisende Fermente an die Zelle zu fesseln und dadurch größere Molekularkomplexe zu zerlegen und assimilierbar zu machen. Wenn diese Ambozeptoren durch Immunisierung mit Zellen, die durch geeignete Rezeptoren befähigt sind, sich mit ihnen zu verbinden, ins Serum gelangen, so wirken sie hier in der nämlichen Weise, sie verbinden sich mittels der einen, zytophilen Gruppe mit der Zelle, mit der anderen, komplementophilen Gruppe reißen sie das im normalen Serum vor-

handene Komplement, das eigentlich wirksame Prinzip, an sich. Die Komplemente faßt Ehrlich als einfache, den Zwecken des inneren Stoffwechsels dienende Zellausscheidungen auf, an deren Erzeugung die Leukozyten an erster Stelle beteiligt sind.

Wie der Organismus bei Einführung von Blutkörperchen fremder Art durch spezifische Hämolysine (Heterolysine) reagiert, erfolgt dies auch, allerdings in schwächerem Maße, in den Fällen, in welchen Blutkörperchen derselben Tierart, aber von einem anderen Individuum stammend, zur Resorption gelangen. Es entstehen, wie Ehrlich und Morgenroth an Ziegen zeigten, Isolysine; niemals aber gewann das Serum die Eigenschaft, die eigenen Blutzellen aufzulösen, es bilden sich also keine Autolysine. Das Ausbleiben der Autolysinbildung ist nach Ehrlich und Morgenroth auf ganz bestimmte Regulationsvorgänge im Organismus zurückzuführen. Unter pathologischen Verhältnissen kann aber eine Auflösung der eigenen Blutkörperchen durch Autolysine erfolgen; so fanden Donath und Landsteiner im Serum der an paroxysmaler Hämoglobinurie leidenden Personen einen Ambozeptor, der auf die eigenen Blutkörperchen wirkt, aber von letzteren nur bei niedriger Temperatur (0—15°) gebunden wird. Das Serum der Hämoglobinuriker löste Blutkörperchen auf, wenn die Mischung zuerst abgekühlt und dann der Körperwärme ausgesetzt wurde. Diese Eigenschaft ist lediglich durch die Eigenschaft des Serums bzw. des Plasmas der Kranken bedingt, da die Blutkörperchen des Hämoglobinurikers auch durch die normaler Menschen ersetzt werden konnten.

Die künstlich erzeugten Isolysine erweisen sich nicht dem Blute jedes Individuums gegenüber wirksam, sondern zeigen weitgehende Variationen, ebenso wie auch die Blutkörperchen sich den von verschiedenen Ziegen gewonnenen Isolysinen gegenüber abweichend verhalten. So waren bei der Untersuchung 13 verschiedener isolytischer Sera, die durch Vorbehandlung von 13 Ziegen mit Ziegenblut gewonnen waren, ebenso viele verschiedene Isolysine nachweisbar. Das Serum der Ziege I löste z. B. die Blutkörperchen von Ziege A und B, das Serum von Ziege II diejenigen von Ziege C und D, ein drittes Serum die von B und E usf. Es zeigt sich also, daß alle 13 Isolysine verschieden waren; die Zellen derselben Spezies sind daher nicht als biologisch gleichwertig

aufzufassen, sondern sie besitzen eine ungeahnte Mannigfaltigkeit.

Wie v. Dungern zuerst zeigte, können die verschiedenen Gewebe ein und derselben Tierart außer den spezifischen auch ähnlich organisierte bindende Gruppen aufweisen. So erhält man durch Vorbehandlung mit Flimmerepithel, Kuhmilch, Spermatozoen ein Immunserum, welches auch die Blutkörperchen derselben Tierart angreift, freilich in geringerem Grade als das mit Blut selbst gewonnene; die verschiedenen hämolytischen Immunkörper sind aber qualitativ verschieden und besitzen immer zu den zugehörigen Zellen die größte Affinität. Ebenso entstehen durch Immunisierung mit zellfreiem Serum, sogar mit Ziegen- und Menschenharn (Schattenfroh), auf Blutkörperchen wirkende Antikörper.

Durch geeignete Immunisierung von Tieren mit fremdartigen Hämolysinen erhält man Antihämolysine; das Hämolysin wirkt also als Antigen. So hebt das Serum von Tieren, die gegen Aalblut immunisiert sind, die hämolytische Wirkung desselben auf. Die Antihämolysine neutralisieren die Hämolysine und vermögen sogar das bereits an den Blutkörperchen verankerte Hämolysin unschädlich zu machen, also bereits vergiftete Blutkörperchen zu heilen. Wie Ehrlich und Morgenroth, sowie Bordet zeigten, kann man leicht solche Antihämolysine erzeugen, namentlich wenn man Tierarten benützt, deren Blutkörperchen dem betreffenden Hämolysin gegenüber nicht empfindlich sind, da dasselbe durch Injektionen einer anderen Blutkörperchenart gewonnen war, z. B. Kaninchen dem für Ochsenblut spezifischen Hämolysin gegenüber. Nach der Zusammensetzung der Hämolysine (Ambozeptor und Komplement) können die Antihämolysine Antiambozeptoren oder Antikomplemente sein. In der Tat wurden durch Einspritzung von ambozeptoren- oder komplementhaltigem Serum jene beiden Körper erzeugt, welche die Wirkung desjenigen Körpers neutralisieren, der zu ihrer Bildung geführt hat. Sowohl Antiambozeptoren als Antikomplemente wurden wiederholt auch in normalem Serum gefunden, letztere namentlich in Transsudaten und Exsudaten. Das Vorkommen von Antikomplementen wird bestritten; sie können durch die beim Zusammentreten von Eiweiß und dem betreffenden Antiserum sich bildenden Präzipitine oder durch die dabei auftretende Komplementbindung vorgetäuscht werden. Noch unaufgeklärt ist die Beobachtung von R. Pfeiffer und Friedberger, daß Normalserum, mit lebenden Cholera- oder Typhusbakterien versetzt, antagonistische Wirkung hat und nach Entfernung der Bakterien die Bakteriolyse der betreffenden vollvirulenten Bakterien durch hochwertiges Immunserum hemmt; diese Eigenschaft ist spezifisch, sie schwindet nach Erwärmen des Serums auf 56—60°. Eine sichere Erklärung für diese Eigenschaft ist nicht möglich; die Substanzen sind weder Antiambozeptoren noch Antikomplemente. Dasselbe wurde bei hämolytischem

Serum von **Sachs** beobachtet, der die Auffassung hat, daß die antagonistischen Stoffe im Sinne von Antikomplementen wirken.

Komplementbindung.

Das Phänomen der Hämolyse wird praktisch zu der wichtigen, zuerst von **Bordet** und **Gengou** im Jahre 1901 angegebenen biologischen Reaktion der Komplementbindung oder Komplementfixation[1]) benutzt. Wie wir sahen, haben die spezifischen Ambozeptoren (Sensibilisatoren) eines Immunserums einerseits eine starke Avidität zu den Bakterien, die zur Vorbehandlung dienten, andererseits zu den im normalen Serum vorhandenen Komplementen. Wenn Ambozeptor (inaktiviertes Immunserum) und der betreffende Bazillus (Antigen) eine Bindung miteinander eingehen, so wird gleichzeitig vorhandenes Komplement mit in die Verbindung eingezogen. Die beiden spezifisch aufeinander eingestellten Stoffe vermögen das Komplement an sich zu ziehen, zu binden. Wenn also z. B. Typhusbazillen (a) mit dem Serum (b) eines Typhusverdächtigen gemischt und ein dieser Mischung zugesetztes frisches normales Meerschweinchenserum (Komplement) (c) gebunden wird, so können wir daraus schließen, daß in dem Serum des zu Untersuchenden spezifische Ambozeptoren gegenüber Typhusbazillen enthalten sind, d. h. daß es das Serum eines Typhuskranken ist. Der Nachweis, ob das zugesetzte Komplement gebunden wird oder nicht, wird geliefert durch nachträglichen Zusatz eines hämolytischen Systems von Blut, z. B. Hammelblutkörperchen (d) und eines durch Behandlung von Tieren mit Hammelblut gewonnenen spezifischen hämolytischen Serums (e), das durch Erhitzen auf 56° inaktiviert, also komplementfrei ist und nur den spezifischen Ambozeptor enthält; zur Hämolyse bedarf es also des Komplements. Wenn man zu Typhusbazillen inaktiviertes Typhusserum und Komplement (frisches Meerschweinchenserum) setzt, das Gemisch $a + b + c$ eine Stunde bei 37° zur Bindung stehen läßt und dann d und e zugibt, so bleibt das Blut ungelöst, weil das Komplement c gebunden und aufgebraucht wurde. Bei einem Gemisch von Typhus-

---

[1]) Der häufig für die Reaktion benutzte Ausdruck „Komplementablenkung" sollte nicht gebraucht werden, da er bereits für ein anderes Phänomen (S. 38) vergeben ist.

bazillen, nichtspezifischem Serum und Komplement tritt dagegen bei Zusatz des Systems Hämolyse ein, da der im Serum enthaltene Ambozeptor sich nicht mit den Typhusbazillen bindet und das Komplement aus Mangel an einem passenden Verbindungsstück nicht gebunden wird, also frei bleibt und das Serum gegen Hammelblut aktiviert. Bei der Komplementbindung tritt also Hemmung der Hämolyse ein, die Blutkörperchen fallen zu Boden, und die darüberstehende Flüssigkeit ist klar und farblos (Abb. 3a), und man kann daraus schließen, daß die Bakterien in dem zugefügten Serum spezifische Ambozeptoren gefunden haben, mit denen sie eine Verbindung eingehen konnten. Man kann also, da die Bakterien bekannt sind (Typhusbazillen), auf das Serum (Typhusserum) und damit auf die Krankheit (Typhus) schließen (positiver Ausfall der Reaktion). Wenn dagegen Hämolyse eintritt und die Flüssigkeit lackfarben rot gefärbt ist (Abb. 3b), so zeigt dies, daß in dem untersuchten verdächtigen Serum keine oder ganz wenig spezifische Ambozeptoren enthalten sind (negativer Ausfall der Reaktion). Ebenso kann man umgekehrt, wenn das Immunserum bekannt ist, wenn man also von Tieren gewonnenes Typhusserum nimmt, entscheiden, ob eine zugesetzte Bakterienart Typhusbazillen sind oder nicht; tritt Hämolyse ein, so handelt es sich nicht um Typhusbazillen.

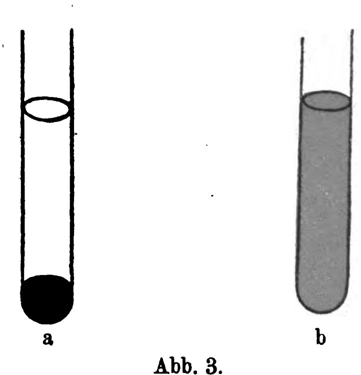


Abb. 3.
a Keine Hämolyse (Komplementbindung).
b Hämolyse (keine Komplementbindung).

Die Art, wie die Komplementbindung nach Ehrlich zustande kommt, ist aus der schematischen Abb. 4 ersichtlich; r, h und c ist das hämolytische System (Rezeptor, Ambozeptor, Komplement), f Antigen (Typhusbazillus), b homologes Immunserum (Typhusserum), a nicht homologes Serum, z. B. Choleraserum. Bei A bleibt das Komplement frei und bewirkt dann Hämolyse, da Antigen (Bazillus) und Immunserum (Choleraserum) nicht homolog sind und daher keine Bindung eingehen; bei B geht Typhusbazillus und homologes Serum (Typhusserum) eine Verbindung ein, das Komplement wird



gebunden, es kann also keine Hämolyse eintreten. Ob die komplementbindenden Stoffe mit den Ambozeptoren identisch sind oder Antikörper eigener Art sind, ist nicht ganz sicher; nach Neufeld und Haendel ist das letztere der Fall.

Die Bordetsche Komplementbindungsreaktion wird bei verschiedenen Serumarten, die keine bakteriolytischen Eigenschaften haben, zur quantitativen Wertbestimmung benutzt, z. B. beim Meningokokkenserum; die Reaktion ist so spezifisch wie die Bakteriolyse und Agglutination. Allerdings ist sie weit schwieriger als

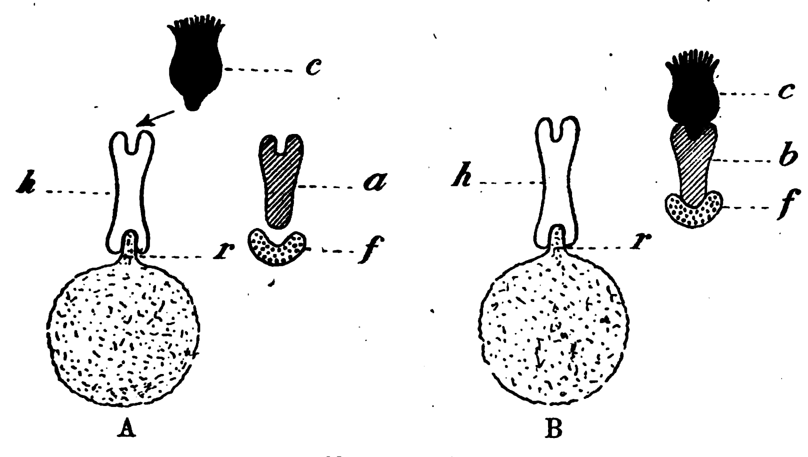


Abb. 4 (nach Sachs).

r Rezeptor der Blutkörperchen
h Ambozeptor
c Komplement
} hämolytisches System.
a, b Immunserum.
f Antigen (Bazillus, Blutlösung).

diese und hat eine Reihe von Fehlerquellen, so daß sie nur von Geübten ausgeführt und beurteilt werden kann und wenig verwendet wird (s. Technik).

Wassermannsche Reaktion.

Die Reaktion erhielt erst ihre praktische Bedeutung, als v. Wassermann und Bruck zeigten, daß man nicht nur für morphologisch erhaltene Bakterien, sondern auch für gelöste Bakterien-

substanzen Ambozeptoren zu erzeugen und ihre Wirkung durch die Bindungsmethode nachzuweisen imstande ist. Daß es sich dabei wirklich um Ambozeptoren handelt, wird daraus geschlossen, daß beim Zusatz von spezifischem Serum zu Bakterienextrakten gleichzeitig vorhandenes Komplement gebunden wird. Setzt man zu einem wässerigen Auszug von Typhusbazillen, der durch Digerieren mit destilliertem Wasser im Brutschrank hergestellt ist, Serum eines Typhusverdächtigen und gibt Komplement (normales Meerschweinchenserum) dazu, so wird das Komplement gebunden (keine Hämolyse), wenn in dem Krankenserum spezifische Ambozeptoren sind, die sich mit den Extrakten der Typhusbazillen vereinigt haben; man kann also daraus schließen, daß der Kranke mit Typhus infiziert ist. Umgekehrt können wir mit der Methode kleinste Mengen von gelösten Extrakten von Typhusbazillen in dem Blut eines Kranken nachweisen, wenn man zu dem Blut Immunserum von gegen Typhus hochimmunisierten Tieren zugibt. Mit dieser Versuchsanordnung suchten v. Wassermann und Bruck Antituberkulin, einen Gegenkörper des Kochschen Tuberkulins, in den Organen Tuberkulöser nachzuweisen. Gibt man zu einem Auszug, der aus tuberkulösen Organen hergestellt ist, Tuberkulin, setzt als Komplement normales Meerschweinchenserum zu und dann den hämolytischen Ambozeptor und Blutkörperchen, so tritt Hemmung ein; in den Organextrakten findet sich also Antituberkulin, bei Extrakten aus Organen gesunder Tiere tritt keine Bindung ein. Ferner wurde Antituberkulin gefunden im Serum bei Tuberkulösen, die mit Tuberkulin vorbehandelt wurden; im Laufe dieser Behandlung treten also im Blute spezifische Antikörper auf. Von verschiedenen Seiten wurde der Antituberkulinnachweis mittels der Komplementbindung zur Kontrolle der Behandlung mit Tuberkulin benutzt; beträchtliche Antikörpermengen traten erst nach größeren Tuberkulindosen auf.

Praktische Bedeutung hat die Komplementbindung für die Rotzdiagnose gewonnen. Als Antigen wird hier ein Extrakt von Rotzbazillen verwendet und die Reaktion in der beschriebenen Weise angestellt. Auch für die Erkennung der Echinokokkenkrankheiten hat sich die Komplementbindung bewährt. Als Antigen wird ein wässeriger oder alkoholischer Auszug aus Echinokokkenblase verwendet.

Die Komplementbindung wird ferner noch benutzt zur Erkennung der Präzipitinreaktion (S. 82). Nachdem Gengou gezeigt hat, daß auch beim Zusammenkommen von gelöstem Eiweiß, z. B. Blutserum, und dem entsprechenden Antikörper Komplement gebunden wird, arbeiteten Neisser und Sachs dieses Verfahren zum Nachweis bestimmter Eiweißarten aus.

Besonders wichtig ist aber die Komplementbindung bei Krankheiten, deren Erreger schwer züchtbar sind, bei denen also keine sonstige biologische Methode verwendet werden kann, vor allem bei der Syphilis. Bei der von v. Wassermann, A. Neisser und Bruck ausgearbeiteten Serodiagnostik der Syphilis (siehe Technik) wird als Antigen ein wässeriger oder alkoholischer Auszug aus syphilitischem Körpermaterial, besonders aus der Leber von hereditär syphilitischen Föten, verwendet. Es zeigte sich, daß im Serum von mit syphilitischem Material vorbehandelten Affen „antisyphilitische" Stoffe auftreten, die beim Mischen mit einem Auszug aus syphilitischen Organen (Antigen) zugesetztes Komplement binden. Deutsch fand dieselben Stoffe wie bei den künstlich infizierten Affen auch im Serum von syphilitischen Menschen. v. Wassermann und Plaut wiesen mit diesem Verfahren bei Paralytikern antisyphilitische Substanzen nach; Lumbalflüssigkeit oder Serum (inaktiviert) der Paralytiker wurde mit dem Antigen (Leberextrakt) gemischt, Komplement zugesetzt, eine Stunde bei 37° binden gelassen und dann der hämolytische Ambozeptor und rote Blutkörperchen zugefügt; in fast sämtlichen Fällen tritt Komplementbindung, also Hemmung der Hämolyse, ein. Aus den überaus zahlreichen Nachprüfungen hat sich die praktische Brauchbarkeit der Wassermannschen Reaktion für die Syphilisdiagnose einwandfrei ergeben. Die positive Reaktion entwickelt sich in der Regel erst nach der Ausbildung des Primäraffektes, geht aber dem Ausbruch der klinisch wahrnehmbaren sekundären Erscheinungen meist voraus. Im sekundären und tertiären Stadium der Syphilis ist sie mit verschwindenden Ausnahmen positiv und kann dann Jahrzehnte hindurch positiv bleiben. Auch bei ererbter Syphilis ist die Reaktion meist positiv (Plaut).

Ergibt die Wassermannsche Reaktion mit dem unverdünnten oder nur ganz schwach verdünnten Liquor des Lumbalpunktates eine positive Reaktion, so deutet das auf irgend eine luetische Er-

krankung des Zentralnervensystems hin. Wird die Reaktion auch bei stärker verdünntem Liquor positiv, so spricht das für progressive Paralyse.

Der negative Ausfall der Reaktion schließt die Diagnose Syphilis nicht aus, spricht aber mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dagegen. Ferner spricht der negative Ausfall nicht dafür, daß eine dauernde Heilung eingetreten ist, bei bereits negativ reagierenden Personen wurden Rezidive und damit wieder positive Reaktion beobachtet.

Bei den zahlreichen Nachprüfungen zeigte sich, daß auch bei einigen anderen Krankheiten im Serum Stoffe auftreten, die mit Luesextrakten Komplement binden, so bei der der Syphilis nahe verwandten Frambösie, bei Dourine, frischer Malaria, Rekurrens und bei Lepra. Auch bei Scharlach wurde bei Verwendung von wässerigem Extrakt aus syphilitischer Leber eine mehr oder weniger ausgesprochene Komplementbindung beobachtet, doch tritt die Reaktion hier nur selten und meist nur vorübergehend auf und gelingt auch nicht mit allen Luesextrakten. Streng spezifisch ist demnach die Reaktion nicht, doch ist ihre diagnostische Verwertbarkeit als empfindlichstes Reagens auf Syphilis praktisch erwiesen.

Die ungünstigen oder verschiedenen Ergebnisse sind meist auf Fehler oder Unterschiede in der Technik, insbesondere in der Wahl der Extrakte und des Komplementes, zurückzuführen. Die Verfeinerung des Verfahrens hat den Nachteil, daß damit die Fehlerquellen wachsen. Jedenfalls ist nur komplette Hämolyse entscheidend. v. Wassermann selbst empfiehlt unter allen Umständen, die Originalversuchsanordnung zu verwenden. Die vielen von den verschiedensten Seiten angegebenen Abänderungen sind nach v. Wassermann bedenklich, da Fehlergebnisse, besonders in der Hand Unerfahrener, unausbleiblich dabei vorkommen.

Die ursprünglich angenommene theoretische Grundlage von Antigen und Antikörper ist nicht mehr haltbar, nachdem sich gezeigt hat, daß auch bei Verwendung von alkoholischen Extrakten aus normalen Organen der Menschen und Tiere, besonders aus normalen Meerschweinchenherzen sowie bei Benutzung von Lezithin und Cholestearin ein positiver Ausfall der Reaktion auftritt. Die Reaktion wird daher neuerdings allgemein als eine physikalisch-chemische betrachtet.

H. Sachs gelangte auf Grund langjähriger Untersuchungen zu der Auffassung, daß der Komplementschwund bei der Wassermannschen Reaktion nicht eine Komplementbindung in dem früher angenommenen Sinne darstellt, sondern die Folge einer Komplementinaktivierung ist, wie sie immer dann eintritt, wenn die Globuline des Serums eine geeignete physikalisch-chemische Veränderung im Sinne einer Verminderung der Dispersität erfahren. Als Beispiel dieser Inaktivierungsart kann die Komplementinaktivierung im salzarmen Medium gelten. Bei ihr wird durch den Salzmangel eine Globulinveränderung hervorgerufen, die zur Komplementinaktivierung führt. Wesentlich bei dieser Betrachtung ist der Umstand, daß die Komplementinaktivierung maximal dann eintritt, wenn eine bestimmte Stufe der Globulinveränderung nicht überschritten wird. Sachs spricht daher von einer Globulinveränderung „in statu nascendi" und vergleicht auch die Komplementinaktivierung mit der sogenannten Koagglutination, bei der Blutkörperchen agglutiniert werden, wenn Antigene und Antikörper zusammen wirken, aber nicht mehr wenn dieses Zusammenwirken bereits erfolgt ist.

Die gleiche Betrachtungsweise gilt auch für die spezifischen Komplementbindungserscheinungen. In diesem Falle hat das Zusammenwirken von Antigenen und Antikörpern die Globulinveränderung zur Folge, während bei der Wassermannschen Reaktion die gleiche Wirkung durch die Reaktion zwischen syphilitischem Patientenserum und Organextrakt bedingt wird.

Die Veränderung im Blutserum bei Syphilis einfach im Sinne einer erhöhten Labilität der Globuline aufzufassen, erscheint nicht angängig. Eine erhöhte Labilität findet sich auch bei anderen Krankheiten und von der Norm abweichenden Zuständen. Bei Syphilis muß daher noch eine charakteristische Serumveränderung hinzukommen. Sachs denkt dabei an eine Veränderung des Lipoidspiegels. Es würde dann durch das primäre Zusammenwirken von Organextrakten und den durch die syphilitische Infektion veränderten Lipoiden des Blutserums gewissermaßen ein Fällungsmittel entstehen, das sekundär auf die Globuline einwirkt.

Ebenso wie bei der Komplementinaktivierung wird übrigens auch der Vorgang der lösenden Komplementwirkung durch eine Globulinveränderung eingeleitet. Die ambozeptorbeladenen Zellen

stellen auch hier gewissermaßen die Globulinfällungsmittel dar, und die Thermolabilität des Komplements erscheint daher als der Ausdruck der Festigung, die die Globuline beim Erhitzen erfahren. So erklärt es sich, daß man auch durch unspezifische Einflüsse auf die Globuline, so durch Kieselsäure, durch Kobragift, durch salzarme Medien, durch Inulin, eine Komplementhämolyse ohne Mitwirkung von Ambozeptor auslösen kann.

P. Schmidt fand, daß das Luesantigen, ein Lipoid-Extraktkolloid, ausgesprochen negativ elektrisch geladen ist, die Serumglobuline dagegen als positiv elektrisch geladen anzusehen sind. Nach einem Fundamentalgesetz der physikalischen Chemie entladen sich nun gegensätzlich elektrisch geladene Kolloide und flocken dabei mehr oder weniger aus (H. Freundlich). Die Flockung bleibt meist ultramikroskopisch. Es geben nun die positiv geladenen Globuline des Luetikerserums mit dem negativ geladenen Extraktkolloid aus luetischer Leber eher und deutlicher eine Flockung als die Globuline des Normalserums. Der Grund dieser leichteren Fällbarkeit der Luesglobuline liegt jedenfalls darin, daß sie gröber dispers sind, jedenfalls durch Anlagerung organischer Säuren (Aminosäure, Milchsäure usw.).

Hirschfeld und Klinger meinen, gewisse Serumkolloide der luetischen Sera besitzen besonders starke chemische Affinitäten zu (wahrscheinlich) lipoiden Verbindungen des Extraktes. Diese Verwandtschaft sei so stark, daß sie im Gegensatz zu Serumkolloiden normaler Sera auch dann noch wirksam sei, wenn das luetische Serum gewissen Vorbehandlungen (Inaktivieren) unterworfen war. Die chemischen Affinitäten führten zu einer gegenseitigen Adsorption von Extrakt und Serumkolloid. Dadurch entstehe eine chemisch-physikalische Verbindung von solcher Molekulargröße, daß die Teilchen unter den Bedingungen der Wassermannschen Reaktion allerdings in nicht grob sichtbarer Weise ausfielen. Sie sehen also in der Reaktion eine zur Fällung führende Extrakt-Serumeiweißadsorption unter verschärften Bedingungen.

U. Friedemann zeigte ebenfalls, daß die leicht fällbaren Eiweißkörper des Serums, die Globuline, die komplementbindende Eigenschaft besitzen und daß ihre Wirkung durch die schwer fällbaren Bestandteile, die Albumine, aufgehoben wird. Die komplementbindende Wirkung aus syphilitischem Serum hergestellter Glo-



buline dagegen wird durch Albumine nicht aufgehoben. Er nimmt an, daß neben den Globulinen die Serumseifen an der Komplementbindung beteiligt sind. Durch die komplementbindende Wirkung der Globuline wird auch noch eine ganze Reihe anderer bis dahin scheinbar unzusammenhängender Immunitätsreaktionen der Erklärung zugänglich.

Zuweilen treten auch makroskopisch sichtbare Flockungen bei Zusatz verschiedenster Chemikalien im Syphilisserum eher als im Normalserum auf, doch sind diese oft unspezifisch. Deshalb haben sich die Fällungsreaktionen von Porges und Meier mit Lezithin und von Klaußner mit destilliertem Wasser, sowie von Bruck mit Säure als nicht zuverlässig erwiesen, denn es fehlt ihnen der feine Indikator, das hämolytische System, welches bei der Wassermannschen Reaktion gerade die für Luesleberextrakte und Luesglobuline spezifischen, meist ultramikroskopischen Fällungsreaktionen für uns erst wahrnehmbar macht.

Immerhin haben die Bemühungen das komplizierte und die Reaktion verteuernde hämolytische System auszuschalten nicht nachgelassen. Neuerdings haben sich zwei Verfahren als praktisch brauchbar erwiesen. Nach Meinicke werden sämtliche Sera mit gut ausprobierten Antigenextrakten ausgeflockt, sodann wird austitrierte Kochsalzlösung zugegeben, wodurch die Fällungen in den Normalseren sich wieder lösen, während diejenigen in den syphilitischen Seren erhalten bleiben (s. Technik).

Für die Komplementinaktivierung bei der Wassermannschen Reaktion reicht eine Globulinveränderung „in statu nascendi", die noch nicht zu einer Ausflockung führt, aus. Sie ist sogar für die Komplementinaktivierung optimal. Um aber die Globulinveränderung in Form von Ausflockung direkt sichtbar zu machen, muß man den Einfluß auf die Globuline verstärken. Das geschieht bei der Sachs-Georgischen Reaktion.

Es werden gut geprüfte, mit Cholesterin versetzte Extrakte verwendet, die man vor Anstellen der Reaktion zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, sodann erfolgt Zusatz des Serums. Nach zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank werden die Fällungen mit dem Agglutinoskope bestimmt (s. Technik).

Es ist zu wünschen, daß diese einfachen Reaktionen noch an Genauigkeit und Spezifität zunehmen.

Damit möglichst vergleichbare Resultate erzielt werden, sollten die Reagentien einheitlich hergestellt werden, wie das bei den Wassermann-Reagentien bereits von der Firma Gans in Oberursel und dem Institut für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem geschieht.

Die Methode ist schon jetzt eine vorzügliche Ergänzung der Wassermannschen Reaktion, indem sie in vielen Fällen ihr parallel geht und in einer Reihe von Fällen positive Resultate gibt, wo die Wassermannsche Reaktion versagt. Allerdings werden mit den Fällungsreaktionen auch negative Resultate erhalten bei Seren, in denen die Wassermannsche Reaktion das positiv richtige Resultat konform dem klinischen Verlauf anzeigt. In wenigen Fällen geben die Fällungsreaktionen unspezifische Resultate, die ja auch bei der Wassermannschen Reaktion vorkommen. Es sollten deshalb beide Methoden als sich ergänzend gleichzeitig angewendet werden.

Weichardt fand, daß beim Zusammenbringen von Antigenen und Antikörpern in bestimmten Verdünnungen Kontrollösungen gegenüber Diffusionsbeschleunigungen auftreten. Es ändert sich also der osmotische Druck und infolgedessen eine Reihe physikalischer Faktoren, wie z. B. die Oberflächenspannung. Diese Vorgänge wurden mittels Kapillaren, der chemischen Wage und eines besonderen Apparates, des Diffusiometers, studiert. Die Reaktion wird als Epiphaninreaktion (von ἐπιφάνεια Oberfläche) bezeichnet. R. Kraus konnte die Angaben Weichardts bestätigen. Nach seinen Versuchen an roten Blutkörperchen dringen nur Toxine in die Zellen ein und diffundieren beim Heilungsprozeß zu den im Plasma befindlichen Antitoxinen hin.

Ascoli, der später mit dem Traubeschen Stalagmometer nur die Oberflächenspannung maß, fand, daß nach Einwirkung verschiedener Antigene und Antikörper aufeinander die Zahl der Tropfen im Stalagmometer größer und diese selbst kleiner werden (Meiostagminreaktion).

Diese beiden zuletzt genannten physikalisch-chemischen Reaktionen sind in theoretischer Hinsicht interessant und geeignet, unsere Kenntnisse dieser biochemischen Vorgänge zu fördern. Sie erfordern jedoch eine sehr feine Apparatur und sind nur in der Hand besonders Geübter anwendbar, was ihrer praktischen Verwertung zurzeit noch hinderlich ist.

Zytolysine, Zytotoxine.

Ähnlich wie der Organismus nach der Einspritzung von Bakterien und Blutkörperchen spezifische Reaktionsprodukte, die Bakteriolysine und Hämolysine, bildet, erzeugen die verschiedensten



tierischen Zellen (weiße Blutkörperchen, Spermatozoen) spezifische Antikörper, die nach ihrer Entstehung und Wirkung den Hämolysinen entsprechen. Diese Stoffe des Blutserums bezeichnet man als Zytolysine oder, da es sich häufig nur um eine Schädigung und nicht um eine eigentliche Auflösung der Zellen handelt, als Zytotoxine. v. Dungern gewann durch Vorbehandlung von Tieren mit Flimmerepithelien aus der Luftröhre des Rindes ein Antiepithelserum, das diese Zellarten in der Bauchhöhle von Meerschweinchen lähmt und rasch abtötet. Metschnikoff behandelte Meerschweinchen mit Mesenterialdrüsen und mit Knochenmark von Kaninchen und erhielt ein Serum, das die weißen Blutkörperchen von Kaninchen in sehr intensiver Weise auflöste (Leukotoxin); dieser Körper ist sehr giftig für die Tiere und tötet dieselben in wenigen Stunden. Leukotoxin, das durch Einspritzung von Pferde-, Rinder-, Schaf-, Ziegen-, Hundeleukozyten gewonnen wird, beeinflußt immer nur die Leukozyten der betreffenden Tierart, nicht aber die des Menschen. Landsteiner, Metschnikoff sowie Moxter stellten ein Spermatoxin (spermatozide Substanz) durch Vorbehandlung von Tieren mit fremdartigen Spermatozoen her; dieses Serum lähmt und tötet im Reagenzglase die Spermatozoen der betreffenden Tierart ab. Ähnliche zytotoxische Sera wurden hergestellt durch Einspritzung von Aufschwemmungen der betreffenden Organe fremdartiger Tiere gegen Nierenzellen, Leberzellen, Nebennieren- und Gehirnsubstanz, gegen Pankreas; man spricht also von einem Nephrotoxin, Hepatotoxin, Neurotoxin u. a. Alle diese spezifisch erzeugten Zellgifte wirken im allgemeinen spezifisch auf die Tierart, die das zur Vorbehandlung verwandte Zellmaterial lieferte. So wirkt ein neurotoxisches Serum, welches durch Vorbehandlung von Enten mit Hundegehirn gewonnen wurde, nur auf Hunde toxisch oder ruft in kleinen Dosen Lähmungserscheinungen hervor. Dagegen ist die Wirkung in bezug auf die angewandte Zellart nicht spezifisch; ein durch Einspritzung von Spermatozoen gewonnenes Serum wirkt nicht nur spermatotoxisch, sondern auch hämolytisch. Ein Serum, gewonnen von Ziegen durch Einspritzung von Leberzellen des Kaninchens, wirkt auf alle Zellarten dieser Tierart, am stärksten allerdings auf die Leberzellen, geringer auf Milzzellen, dagegen gar nicht auf Zellen anderer Tiere, z. B. Meerschweinchenleberzellen. Weichardt stellte durch Einspritzung von zerriebenen

Synzytialzellen (Synzytiolysin), sowie von aus Gramineenpollen gewonnenem Polleneiweiß spezifische Zytolysine her; eine Mischung dieser Sera und der betreffenden Substanzen wirkt giftig, da durch Zytolyse aus dem ungeformten Eiweiß Endotoxine frei werden.

Die Zytotoxine bestehen wie die Hämolysine aus den zwei Komponenten Ambozeptor und Komplement. Durch Immunisieren mit Zytotoxinen gelingt es, Antizytotoxine zu erzeugen. So erhielt Metschnikoff durch Vorbehandlung von Tieren mit ihrem Leukotoxin ein Antileukotoxin, welches die Wirkung des Leukotoxins aufhebt. Ebenso wurde von Weichardt ein Antispermatoxin hergestellt, welches die betreffenden Samentierchen gegen den schädigenden Einfluß des Spermatoxins schützt; in einem Gemenge von Spermatoxin und Antispermatoxin behalten die Spermatozoen stundenlang ihre Beweglichkeit. Da nach Weichardt das Antispermatoxin auch bei kastrierten und bei weiblichen Kaninchen sich bildet, so geht offenbar die Antikörperbildung keineswegs nur von bestimmten Zellen, sondern von den verschiedensten Zellen des Körpers aus.

Ebenso wie die Isolysine entstehen im Organismus auch die Isozytotoxine. Wie Metschnikoff zeigte, bildet sich in dem Blutserum von Hunden, bei denen eine Chromnephritis erzeugt wird, ein Isonephrotoxin; dieses Serum, normalen Hunden eingespritzt, ruft Nephritis hervor. Dagegen bilden sich gewöhnlich keine Autozytotoxine (Horror autotoxicus Ehrlichs). Derartige Antikörperbildungen auf Antigene desselben Individuums sind aber möglich, wenn das Eiweiß durch bestimmte Eingriffe in seiner Arteigenheit verändert wird, wenn eine Änderung der Struktur desselben eintritt (s. S. 91).

Metschnikoff spritzte einem Meerschweinchen wiederholt Meerschweinchenspermatozoen ein, es entstanden Isospermatoxine, denn die Spermatozoen anderer Meerschweinchen wurden sofort abgetötet; die Spermatozoen des behandelten Tieres selbst hingegen blieben in den Hodenkanälchen vollständig intakt. Nahm man sie jedoch heraus und fügte als Komplement ein wenig Serum hinzu, so gingen sie sofort zugrunde; es hatte sich also hier der Ambozeptor gebildet, das Komplement aber wurde, vielleicht durch eine regulatorische Einrichtung, in der Wand der Samenkanälchen zurückgehalten. Auch beim Menschen bilden sich die verschiedensten

Isotoxine, und es ist nicht unmöglich, daß diese Stoffe in der Diagnostik und Pathologie eine Rolle spielen werden.

Auch für die Therapie gibt die Entdeckung der Zytotoxine Ausblicke. So zeigte Metschnikoff, daß der Tierkörper auf die Einspritzung geringer Mengen von Leukotoxin mit einer starken Übererzeugung von Leukozyten antwortet. Beim Menschen ist dasselbe der Fall, und es schienen mittels einer vorsichtigen Leukotoxintherapie lepröse Prozesse günstig beeinflußt zu werden. Auch dachte man daran, die Zerstörung epithelialer Neubildungen, speziell der Karzinome, durch spezifische Antiepithelzellensera zu versuchen; allerdings bestehen dabei Schwierigkeiten. Für die praktische Verwertbarkeit eines solchen Serums wäre es natürlich erwünscht, daß es gerade die wuchernden Krebszellen schädigt, die anderen aber intakt läßt. Eine solche ausschließliche Spezifität der Gewebe besteht aber nach v. Dungern nicht. Im Anschluß daran wurden von den verschiedensten Seiten Versuche über Geschwulstimmunität gemacht. Jensen hatte mit einem Immunserum, welches von Kaninchen durch Vorbehandlung mit Krebszellen von Mäusen gewonnen war, allem Anschein nach gewisse Heilerfolge. Ehrlich und Michaelis beobachteten dagegen mit einem solchen Serum wenig Erfolg; Michaelis zeigte, daß das Serum von Mäusen, die wiederholt mit Krebsmassen vorbehandelt waren, weder zytolytische noch sonstige spezifische Wirkungen hatte. Ehrlich fand Mäuse, die mit einem schwachen Krebsmaterial geimpft waren, bei der Nachimpfung mit hochvirulentem Material immun, diese Immunität hielt lange an und erstreckte sich auf verschiedene Geschwülste; die Impfung mit einem Karzinom schützte gegen alle anderen Karzinome und Sarkome und ebenso umgekehrt die Impfung mit Sarkom (Panimmunität); es ist also tatsächlich gelungen, eine Immunität gegen Krebszellen zu erhalten.

Unter atreptischer Immunität versteht Ehrlich einen Immunitätszustand des Körpers, der auf der größeren Avidität zu den Nährstoffen beruht. Die Tumorzellen sollen infolge davon an Nährstoffmangel zugrunde gehen (siehe übrigens Chemotherapie).

Opsonine und Bakteriotropine.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß es außer den bakteriolytischen Serumarten noch Sera gibt, die eine sehr deutliche Schutzwirkung haben, ohne direkt bakterizid zu sein und Ambozeptoren zu enthalten, deren Wirkung vielmehr auf einer Vorbereitung der Bakterien zur Phagozytose beruht. Wie schon erwähnt (S. 14), fand Wright im normalen Plasma und Blutserum Stoffe, die die Bakterien so beeinflussen, daß sie leicht von hinzugefügten weißen Blutkörperchen gefressen werden. Diese Opsonine (opsonare = zubereiten) des normalen Serums sind wie die Alexine

oder Komplemente äußerst labil, werden durch Erhitzen auf 60° in 15 Minuten zerstört und gehen bei Aufbewahren des Serums schnell zugrunde; für die natürliche Immunität sind sie jedenfalls von Bedeutung. Sie wirken auf die Bakterien und nicht auf die Leukozyten; wenn man ein Serum auf 60° erhitzt und dadurch seine Opsonine vernichtet, so tritt bei nachheriger Mischung von Bakterien und Leukozyten keine Phagozytose ein. Mischt man dagegen unerhitztes Serum mit Bakterien und erhitzt es nach einiger Zeit auf 60°, so tritt, wenn man jetzt Leukozyten hinzubringt, starke Phagozytose ein; die Opsonine verbinden sich mit den Bakterien schnell, und in dieser Verbindung werden die Opsonine auch durch längeres Erhitzen nicht mehr zerstört. Da in beiden Versuchen die frei im Serum vorkommenden Opsonine vernichtet werden, ehe die Leukozyten zugesetzt wurden, so müssen sie auf die Bakterien und nicht auf die Leukozyten wirken, denn mit letzteren ist das Opsonin erst in Berührung gekommen, nachdem es durch Erhitzen unwirksam geworden ist. Demnach kann die Wirkung nicht die eines Reizmittels nach Metschnikoff sein. Die Leukozyten sind für den Grad der Phagozytose nach Wright verhältnismäßig gleichgültig.

Bei der erworbenen Immunität sind die Opsonine im Serum in vermehrtem Grade vorhanden, diese Immunopsonine wirken, wie zuerst Denys und Leclef zeigten, spezifisch und sind hitzebeständig, werden also durch Erhitzen auf 60° nicht zerstört. Gleichfalls thermostabil sind die von Neufeld und Rimpau unabhängig von Wright im Serum von Kranken wie von künstlich immunisierten Tieren gefundenen Bakteriotropine, die sich besonders im Streptokokken-, Meningokokken- und Pneumokokkenserum, aber auch in Typhus- und Choleraserum nachweisen ließen. Beim Zusammenbringen von Leukozyten, der Bakterien und des Immunserums tritt sehr lebhafte Phagozytose ein; beim Erhitzen auf 60° wird die bakteriotrope Wirkung nicht zerstört. Die Bakteriotropine sind also im Gegensatz zu den Bakteriolysinen nicht komplexer Natur und nicht an die Gegenwart von Komplement gebunden, sie stellen also Schutzstoffe für den Körper dar, die ohne Komplement wirken können, was unter Umständen von großer Bedeutung ist. Bakteriolytische und bakteriotrope Sera sind nach Neufeld vollkommen verschieden, im Pneumokokken- und Streptokokkenserum

finden sich nur Tropine und im Typhus-, Paratyphus- und Choleraserum neben den Lysinen öfter Tropine, ferner besteht bei diesen Serumarten kein Nebeneinanderhergehen von bakteriotroper und lytischer Wirkung. Die Virulenz der Bakterien spielt eine wichtige Rolle, schwachvirulente Kulturen werden auch ohne Serumzusatz phagozytiert, stark virulente erst nach Serumzusatz. Analoge Stoffe entstehen nach Neufeld bei Immunisierung mit Blutkörperchen, die Hämotropine, die sich im Serum neben den Hämolysinen finden und die roten Blutkörperchen zur Aufnahme durch Leukozyten vorbereiten.

Von Wright wird die opsonische Wirkung des Serums zu diagnostischen Zwecken und zur Kontrolle von therapeutischen Bakterienimpfungen benutzt (s. Technik). Man gibt zu einer Aufschwemmung von Leukozyten etwas Serum des Kranken und eine Aufschwemmung der betreffenden Bakterien, bringt das Gemisch einige Zeit in den Brutschrank, macht dann davon gefärbte Präparate und zählt in etwa 100 Leukozyten die aufgenommenen Bakterien. Die Durchschnittszahl, pro Leukozyt berechnet, ist die phagozytische Kraft oder der phagozytische Index. Darauf bestimmt man ebenso den normalen phagozytischen Index mit dem Serum eines Gesunden (meist des untersuchenden Arztes). Dividiert man den phagozytischen Index des Patienten durch den des Gesunden, so erhält man den opsonischen Index des Kranken; sind in der Mischung mit dem Serum des Kranken durchschnittlich vier, mit dem des Gesunden fünf phagozytierte Bakterien, so ist der opsonische Index des Kranken $4:5 = 0{,}8$. Dieser Index wird von Wright zur Beurteilung des Immunitätszustandes benutzt. Bei chronischen Tuberkelbazillen- und Staphylokokkeninfektionen, wie örtlich begrenzter Tuberkulose, Furunkulose, Akne, ist der spezifische opsonische Index meist herabgesetzt (unter 0,8), bei bakteriellen Allgemeininfektionen stets schwankend, einmal unter, meist über das Normale. Dieses verschiedene Verhalten erlaubt diagnostische Schlüsse; ist der Index (an der in Betracht kommenden Bakterienart geprüft) dauernd normal (0,8—1,2), so leidet der Untersuchte höchstwahrscheinlich nicht an der Krankheit; ist er dauernd herabgesetzt, so besteht eine örtlich begrenzte Infektion, ist er schwankend und öfter erhöht, so ist die Infektion überwunden.

Einspritzungen von abgetöteten Bakterienkulturen erhöhen den

Index und damit auch die Immunität bei geeigneter Dosierung und öfterer Wiederholung, so abgetötete Staphylokokkenkulturen bei örtlichen Staphylokokkeninfektionen, wie Furunkulose u. a., das Kochsche Neutuberkulin (Bazillenemulsion) bei Tuberkulose; durch die Bestimmung des opsonischen Index läßt sich der Erfolg dieser Behandlung (Vakzinetherapie) nach Wright kontrollieren. Zunächst tritt nach der Einspritzung ein Absinken des Index (negative Phase) ein, die meist 2—3 Tage dauert, dann geht er aber wieder in die Höhe (positive Phase), und gleichzeitig tritt Erhöhung der Widerstandsfähigkeit und Besserung ein. Das Verfahren ist wenig brauchbar, da es von verschiedenen, schwer zu beobachtenden Umständen, so besonders der Lebens- und Freßtätigkeit der Leukozyten, der Virulenz der verwendeten Bakterien und ferner von der subjektiven Beurteilung des Untersuchenden und der mehr oder weniger genauen Zählung der phagozytierten Bakterien abhängt. Nur in der Hand von Geübten und bei peinlichster Beobachtung der Technik liefert das Verfahren einigermaßen verwertbare Ergebnisse; prognostisch ist es nicht zu verwerten.

Zur Bestimmung der Bakteriotropine nach Neufeld (s. Technik) wird abweichend von der Wrightschen Opsoninbestimmungsmethode komplementfreies Serum benutzt und nicht die Zahl der gefressenen Bakterien berechnet, sondern bestimmt, bei welcher Serumverdünnung noch Phagozytose eintritt. Bei einer Reihe von Serumarten, wie dem Meningokokken- und Pneumokokkenserum, gestattet die Bestimmung der Tropine eine Beurteilung ihres Gehaltes an wirksamen Schutzstoffen.

Aggressine und Antiaggressine.

Das Auftreten der Bakteriolysine ist wohl ein Zeichen einer eintretenden Immunität, aber nicht gleichbedeutend mit der Heilung; es ist offenbar nur ein Faktor bei diesem komplizierten biologischen Vorgang. Dafür sprechen eine Reihe neuerer Beobachtungen; das Serum von Typhuskranken tötet kräftig Typhusbazillen ab, und trotzdem scheiden öfter Genesende monate-, selbst jahrelang Bazillen im Stuhl aus. Auch im Eiter können Bazillen noch jahrelang am Leben bleiben, so in posttyphösen Abszessen. Jürgens beobachtete bei einem Typhusrekonvaleszenten einen schweren Rückfall, trotzdem das Serum starke bakteriolytische Eigenschaften hatte.

Oft tritt trotz starken Bakteriolysingehaltes des Blutes keine Heilung ein und umgekehrt Heilung, trotzdem diese Stoffe nur in geringem Grade oder überhaupt nicht vorhanden sind. Bei den Spirochätenerkrankungen bleiben trotz des Vorhandenseins von spirochätentötenden Stoffen im Blute nach dem Anfall doch noch Spirochäten im Körper lebend, vermehren sich dort und verursachen einen zweiten Anfall. Der Körper kann also die Krankheit überwinden, ohne alle ihre Erreger abzutöten, und Immunität gegen eine Infektionskrankheit ist nicht gleichbedeutend mit Immunität gegen den Erreger (Eisenberg).

Die Tatsache, daß Bazillen trotz bakteriolytischer Stoffe im Blut am Leben bleiben und sich vermehren können, läßt sich zum Teil dadurch erklären, daß die Keime gegen die Antikörper unempfindlich, immun werden. Sie passen sich an die schädigenden Einflüsse des Körpers an und bekommen eine gesteigerte Widerstandskraft dagegen. Wir haben bereits die Bildung von Kapseln beim Milzbrandbazillus als eine solche Schutzmaßregel der Bazillen kennengelernt. Gekapselte Bazillen stellen der Phagozytose und der bakteriziden Kraft des Blutserums, denen ungekapselte anheimfallen, einen starken Widerstand entgegen. Wiederholt wurden frisch aus dem Körper gezüchtete Typhusbazillen durch ein bakteriolytisches Serum, das gegen Laboratoriumskulturen stark wirksam war, gar nicht oder nur in einem geringen Grade beeinflußt („serumfeste Stämme"). Bei zwei Typhusfällen, die auf dieselbe Ansteckungsquelle zurückzuführen waren, wurden nach einer Beobachtung von Dieudonné die aus dem Blute des Kranken frisch gezüchteten Typhusbazillen von dem Serum des Kranken selbst nur schwach aufgelöst, dagegen stark von dem Serum des zweiten Kranken; ebenso verhielt es sich umgekehrt. Die höchstwahrscheinlich aus derselben Quelle stammenden Typhusbazillen hatten sich also an die Bakteriolysine des Wirtsorganismus gewöhnt und angepaßt, waren aber gegen die eines anderen Organismus noch empfindlich. Ähnliche Anpassungsfähigkeit an schädigende Stoffe wurde auch bei Trypanosomen festgestellt, sogar an chemische Substanzen (s. Chemotherapie). Die Rückfälle bei Spirochätenerkrankungen sind nach Levaditi durch die Immunisierung der Spirochäten gegen die spirochätentötenden Antikörper verursacht; sie sind unfähig geworden, diese Antikörper zu binden. Auch diese erworbenen Eigen-

schaften sind erblich übertragbar, denn die Rückfallspirochäten behalten ihre Widerstandsfähigkeit nach mehreren Übergängen in empfindliche Tiere bei. Bei Bakterien geht dagegen diese Eigenschaft bei Fortzüchtung auf künstlichem Nährboden bald verloren; serumfeste Typhusstämme werden bei Weiterzüchtung auf Agar sehr bald gegen ein wirksames Typhusserum empfindlich.

Die Bakterien sind also nicht schutzlos den bakteriziden Stoffen des Organismus preisgegeben, sondern sie zeigen Änderungen ihrer Eigenschaften und gewinnen durch Anpassung allmählich in steigendem Maße eine Immunität gegen diese Stoffe; es findet ein Wettkampf zwischen Bakterien und Organismus statt. Nach L. Deutsch ist die Virulenz eines Bazillus als der Ausdruck seines Immunitätsgrades gegenüber einem empfindlichen Tierkörper aufzufassen; wenn eine Bakterienart in mehreren Passagen durch einen Tierkörper hindurchgeschickt wird, so wird diese Art an die bakterienfeindlichen Substanzen des Organismus gewöhnt, d. h. gegen diese immunisiert.

Nach der Theorie von Bail muß ein Bazillus, um im Körper eines Tieres sich halten zu können und krankmachend zu wirken, die Fähigkeit besitzen, die Schutzstoffe des angegriffenen Organismus zu lähmen, und zwar dadurch, daß er im lebenden Tierkörper Ausscheidungsprodukte bildet, die sich wie Toxine verhalten. Diese Stoffe werden als Angriffsstoffe, Aggressine (von Kruse früher als Lysine), bezeichnet. Vermöge der Aggressine hält der Bazillus die Schutzvorrichtungen des Körpers fern und vermag sich daher ungestört zu vermehren. Sie werden besonders da gebildet, wo die Bakterien den schwersten Kampf zu bestehen haben, so z. B. bei Milzbrand im Ödem an der Impfstelle, im Pleura- oder Peritonealinhalt von intrapleural oder intraperitoneal mit Typhus- oder Cholerabakterien infizierten Tieren. Man kann den Träger der Aggressivität von den Bakterien getrennt erhalten, wenn ein solches aggressinhaltiges Exsudat von allen Zellen und Keimen durch Zentrifugieren und durch Zusatz von Karbol oder Toluol und Erwärmen auf 44° befreit wird. Ein solches Exsudat ist an und für sich nicht giftig, es hat aber folgende zwei Eigenschaften: 1. es fördert mit Bakterien zusammen eingespritzt die Infektion; Bakterienmengen, die an und für sich nicht tödlich sind, führen im Verein mit den Exsudaten den Tod herbei, und 2. lassen sich Tiere

durch wiederholte Einspritzung von solchem Exsudat allein sowohl gegen das Exsudat wie gegen die zugehörigen Bakterien aktiv immunisieren. Im Serum dieser Tiere findet sich Antiaggressin, welches das Aggressin neutralisiert; mit einem solchen Serum läßt sich auch eine passive Immunität erzielen. Die Aggressine wirken hauptsächlich durch Unterdrückung der Phagozytose, der Bail die wichtigste Schutzvorrichtung im Körper zuweist, zum Teil auch durch Aufhebung der bakteriolytischen Stoffe. Diese Schlüsse beruhen auf folgenden grundlegenden Versuchen: 1. zu einer untertödlichen Menge von Bakterien, z. B. Choleravibrionen, wird eine gewisse Menge von sterilisiertem Peritonealexsudat (durch Injektion von Choleravibrionen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gewonnen) zugesetzt. Während die Kontrolltiere am Leben bleiben oder langsam zugrunde gehen, tritt bei den Aggressintieren ganz plötzlich der Tod ein; 2. durch wiederholte Vorbehandlung von Hühnern und Tauben mit sterilem Pleuraexsudat von Kaninchen, denen Hühnercholerabakterien in die Bauchhöhle gespritzt wurden, sind diese Tiere sicher gegen eine tödliche Infektion mit Hühnercholera geschützt, was mit anderen Methoden nur sehr schwer und ausnahmsweise gelingt. Dieselben Ergebnisse lassen sich auch mit anderen Bakterien erzielen. Diese antiaggressive Immunität ist nach Bail eine besondere, von der bakteriziden Immunität verschiedene.

Bei den überaus zahlreichen Nachprüfungen wurde die Richtigkeit der Versuche allseitig bestätigt, aber die theoretischen Anschauungen von Bail größtenteils bestritten. Die sterilisierten Peritonealexsudate enthalten nach Doerr nachweisbar aufgelöste Leibessubstanzen der Bakterien, freigewordene Endotoxine, und dementsprechend sind sie nicht ungiftig, sondern giftig und in großen Dosen tödlich. Die infektionsbefördernde Wirkung dieser sterilen Exsudate erklärt sich aus der Schädigung der Versuchstiere durch die gleichzeitige Intoxikation; sie läßt sich ebenso durch andere hinzutretende Schädigungen, z. B. durch untertödliche Mengen von Diphtherietoxin erzielen und ist also nicht spezifisch. Wie E. Levy und Fornet zeigten, besitzen frische Filtrate von 24—48stündigen Typhus-, Paratyphus-, Pyozyaneus- und Proteuskulturen nichtspezifische aggressive Eigenschaften, sie machen, ohne selbst giftig zu wirken, untertödliche Dosen zu tödlichen und

hemmen die Phagozytose. Nach Ikonnikoff können die Aggressine von vollkommen sich fernstehenden Bakterienarten (Koliarten, Staphylokokken und Vibrionen) sich gegenseitig vertreten, so daß also eine Spezifität der Aggressine nicht besteht. Von v. Wassermann und Citron wurden ferner durch Auslaugen lebender Bakterien auch außerhalb des Körpers Bakterienextrakte gewonnen, die deutliche Aggressinwirkung zeigten (künstliche Aggressine). Nach der Anschauung der meisten Forscher sind die Aggressine keine besonderen Stoffe, sondern Körperflüssigkeiten, in denen Bakteriensubstanzen aufgelöst sind, extrahierte Endotoxine und Toxine. Die Antiaggressinimmunität ist im wesentlichen eine antitoxische, nachdem sich gezeigt hat, daß auch gegen die in Lösung übergegangenen toxischen Substanzen aus Cholera- und Typhuskulturen Antitoxine hergestellt werden können. Auf die Bazillen selbst scheint das Antiaggressin wenig Einfluß zu haben; nach Weil vermehren sich trotz der Behandlung mit Antiaggressin die Hühnercholerabazillen im Peritoneum der immunisierten Tiere zunächst in gleicher Weise wie bei den unbehandelten. Wenn nun auch die Deutung der Bailschen Versuche viel umstritten wird, so haben sie doch eine Reihe neuer und wichtiger Befunde gebracht und nach allgemeinem Urteil praktische Bedeutung, da mit Hilfe von Aggressinen, die innerhalb und auch außerhalb des Tierkörpers gewonnen werden, eine sehr wirksame aktive und passive Immunisierung gegen septikämische Infektionen, z. B. Hühnercholera, ermöglicht wird. Wir werden diese Immunisierungsmethode mit natürlichen und künstlichen Aggressinen oder Bakterienextrakten noch genauer kennenlernen.

Agglutinine.

Außer den bakteriolytischen Stoffen findet man bei der Bakterienimmunität im Blutserum noch eine andere Art von Stoffen, die Agglutinine, welche von Gruber und Durham und fast gleichzeitig und unabhängig von R. Pfeiffer und Kolle beschrieben und einem genauen Studium unterworfen wurden. Das Serum von Typhus- und Cholerakranken oder -rekonvaleszenten, sowie von künstlich gegen Typhus- bzw. Cholerabakterien immunisierten Tieren beeinflußt im Reagenzglase diese in ganz eigentümlicher Weise; die vorher beweglichen Bakterien ballen sich zusammen,

sie verlieren ihre Beweglichkeit, bilden kleine Flocken, die allmählich immer größer werden und zu Boden fallen, so daß die vorher gleichmäßig getrübte Flüssigkeit sich schließlich vollkommen klärt. Diese Art von Stoffen wurde wegen ihrer aufquellenden Einwirkung auf die Bakterienhüllen und des angeblich dadurch bedingten Klebrigwerdens der Bakterien von Gruber als Agglutinine (Verkleber) bezeichnet.

Allerdings läßt sich eine eigentliche Quellung der Bakterienhüllen mikroskopisch nicht beobachten. Nach Paltauf beruht die Agglutination darauf, daß die Bakterien spezifische Stoffe an ihr Medium abgeben, welche vom Serum gefällt werden, sie werden dann durch den in der Flüssigkeit entstehenden Niederschlag umhüllt und rein mechanisch mit zu Boden gerissen, gerade wie sonst feine suspendierte Teilchen durch massigere Niederschläge mitgenommen und die Flüssigkeit geklärt wird. Die Agglutination (und die Präzipitation) ist nach Paltauf als eine Kolloidreaktion aufzufassen. (S. a. S. 78, Präzipitine.)

In unverdünntem Zustande agglutiniert auch normales Blutserum sehr häufig (Normalagglutinine); von einer spezifischen Wirkung kann man erst bei stärkeren Verdünnungen (mindestens 1 : 50) sprechen. Meist sind aber die Agglutinine im Immunserum in viel größeren Mengen vorhanden; so zeigt das Serum von Typhuskranken und -rekonvaleszenten oft noch bei 1 : 5000 deutliche agglutinierende Wirkung.

Eine Schädigung oder Abtötung der Mikroben ist mit der Agglutination nicht verbunden; die Bakterien bleiben lebensfähig und vermehren sich sogar noch in agglutiniertem Zustande. Namentlich tritt dies deutlich zutage, wenn man in das spezifische Serum die betreffende Bakterienart einimpft und das Wachstum mit dem in einem normalen Serum vergleicht. Man beobachtet dann oft, daß die Bakterien in dem spezifischen Serum in Fäden und Haufen zusammengeballt wachsen; so fand Pfaundler, daß B. coli und Proteus vulgaris in spezifischem Serum in langen, untereinander verfilzten Fäden wachsen (Fadenreaktion).

Gegen äußere Einflüsse sind die Agglutinine verhältnismäßig widerstandsfähig; längeres Erhitzen auf 55—60° schädigt sie nicht, im Gegenteil, die Agglutination verläuft bei Temperaturen von 50—60° rascher und intensiver; erst durch höhere Hitzegrade (70°) werden sie zerstört. Dadurch unterscheiden sie sich von den Bakteriolysinen, die ihre Wirkung schon durch Erhitzen auf

56° infolge der Zerstörung der Komplemente verlieren. Durch Zusatz von normalem Serum werden die Agglutinine nicht reaktiviert. Sie sind also nicht komplexer Natur, d. h. zu ihrer Wirksamkeit bedarf es nicht des Zusammenwirkens der zwei Komponenten Ambozeptor und Komplement; da das Komplement wegfällt, sind die Agglutinine viel stabiler. Die Ausfällung beruht auf dem Zusammenwirken zweier Substanzen, der agglutinabeln des Bakterienleibes, des Agglutinogens, und des von diesem bei der Immunisierung erzeugten Antistoffes, des Agglutinins. Nach Ehrlich haben die Agglutinine wie die Toxine zwei Funktionsgruppen, eine haptophore und eine die Zusammenballung hervorrufende, zymophore oder agglutinophore. Bei höheren Temperaturen, sowie bei längerer Aufbewahrung des Serums geht letztere zugrunde; es entstehen analog den Toxoiden die Agglutinoide; diese binden noch die agglutinable Substanz der Bakterien, aber ohne daß Zusammenballung eintritt. Die einmal an die Bakterien gebundenen Agglutinine sind gegen Erhitzen auf 100° resistent (Friedberger). Um hochwirksame Sera lange wirksam zu erhalten, werden diese vorsichtig im Vakuum eingetrocknet; beim Gebrauch werden sie in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst.

Über die Bildungsstätte der Agglutinine ist noch wenig bekannt; ob diese wie bei den bakteriolytischen Stoffen in der Milz, den Lymphdrüsen und dem Knochenmark zu suchen ist, ist noch nicht sicher bewiesen.

Die Agglutinine haben eine spezifische Wirkung, d. h. Choleraserum agglutiniert in höheren Verdünnungen nur Choleravibrionen, Typhusserum nur Typhusbazillen, und es wird daher die Reaktion, wie die Pfeiffersche Reaktion, zu differentialdiagnostischen Zwecken benutzt: 1. zur Identifizierung von kulturell sich nahestehenden Bakterienarten, besonders bei Cholera-, Typhus-, Ruhr-, Pestbakterien, Staphylokokken, Meningokokken u. a. von den ihnen nahe verwandten Bakterien; hierzu ist ein von Tieren gewonnenes hochwertiges spezifisches Serum notwendig, und 2. zur Feststellung einer Krankheit durch Zusatz des Blutserums von Krankheitsverdächtigen zu einer einwandfreien Laboratoriumskultur (Gruber-Widalsche Reaktion). Diese Reaktion (s. Technik) hat große praktische Bedeutung bekommen, da die Agglutinine bei Typhuskranken schon in der ersten bis zweiten Woche auftreten und so

neben der bakteriologischen Untersuchung sehr häufig eine frühzeitige Erkennung ermöglichen. Nur der positive Ausfall der Reaktion ist für die klinische Beurteilung beweisend; bei negativem Ausfall empfiehlt es sich, die Reaktion öfter zu wiederholen. Da die Agglutinine im Serum einer Person, die eine Infektion überstanden hat, noch einige Zeit danach nachweisbar sind, so eignet sich die Reaktion auch zur retrospektiven Diagnose, ob es sich bei der seinerzeit unter verdächtigen Erscheinungen erkrankt gewesenen Person z. B. um Typhus gehandelt hat. Außer bei Typhus wird diese Serodiagnose bei vielen anderen Krankheiten, Cholera, Dysenterie, Fleischvergiftung (insbesondere durch Paratyphus bedingte), Pest, Maltafieber, Genickstarre, Rotz u. a. angewendet; bei Tuberkulose hat sie sich nicht bewährt.

Längere Zeit haltbare Aufschwemmungen von abgetöteten Krankheitserregern werden nach den Angaben von Ficker als Diagnostika in den Handel gebracht und können, wenn die Möglichkeit, mit Agarkulturen zu arbeiten, nicht besteht, nach den der Packung beigegebenen Vorschriften verwendet werden. Derartige Diagnostika werden von Typhus, Paratyphus A und B, Ruhr (Shiga-Kruse und Flexner), Koli und Cholera von der Firma Merck hergestellt.

Die Wirkung der Agglutinine ist, wie schon Gruber in seiner ersten Mitteilung betonte, insofern nicht streng begrenzt, als auch verwandte Bakterienarten je nach dem Grade der Verwandtschaft mehr oder weniger stark beeinflußt werden; so wird das B. coli und der B. enteritidis vom Typhusserum noch bei 1:30 bis 1:50 agglutiniert. Ebenso wirkt Choleraserum in dieser Konzentration agglutinierend auf choleraähnliche Vibrionen (Gruppenagglutination). Doch steht dieser Befund mit der spezifischen Wirkungsweise der Immunsera nicht in wesentlichem Widerspruch, da die Unterschiede in der zur Reaktion nötigen Menge des spezifischen Serums ganz bedeutende sind. Echte Typhusbazillen werden durch weit geringere Mengen Typhusserum (1:1000 bis 1:5000) agglutiniert, als das B. coli oder der B. enteritidis. Für differentialdiagnostische Zwecke ist daher eine quantitative Austitrierung des Serums bis zur oberen Agglutinationsgrenze notwendig, und die Bakterienart, die von den stärksten Verdünnungen des Serums agglutiniert wird, ist als die krankheitserregende anzusehen.

Unter Mitagglutination versteht man die Erscheinung, daß auch im System fernerstehende Arten von einem bestimmten Serum verklebt werden. Diese Eigenschaft ist im Gegensatz zur Paragglutination ein konstantes Merkmal. Man darf sich deshalb bei der bakteriologischen Diagnose eines Infektionserregers, z. B. des Typhus- oder Paratyphusbazillus, nicht auf die Agglutination allein verlassen, sondern muß das mikroskopische Aussehen und die kulturellen Merkmale bzw. die fermentativen Leistungen des Bakterienkörpers heranziehen.

Diese gemeinsame Verklebbarkeit, welche man auf Rezeptorengemeinschaft zurückführen kann, läßt sich, wie Kuhn und Woithe hervorheben, auch anzüchten: Nichtpathogene Bakterien vermögen nach diesen Autoren beim Zusammenleben mit Krankheitserregern ihren Rezeptorenapparat manchmal so anzupassen, daß eine weitgehende Agglutination durch die betreffenden gegen die pathogenen Stämme gerichteten Sera eintritt (Paragglutination). Diese Eigenschaft ist im Gegensatz zur Gruppen- und Mitagglutination nicht konstant.

Unter Agglutinationstiter versteht man die geringste Menge Serum, die in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung verteilt eben noch ausreicht, um eine in dieser Lösung verriebene Öse = 2 mg einer 24stündigen Agarkultur der betreffenden Bakterienart zur Agglutination zu bringen. Man braucht, um eine Kolonie auf der Platte mittels der Agglutinationsreaktion zu bestimmen, ein stark wirkendes Serum; ein solches wird für amtliche Zwecke vom Reichsgesundheitsamt und vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin abgegeben, außerdem bringen die Firma Merck in Darmstadt und das Sächsische Serumwerk in Dresden verschiedene agglutinierende Sera in trockenem Zustand in den Handel.

Auch die Gruber-Widalsche Reaktion ist nur dann als positiv zu bezeichnen, wenn die Typhusbazillen von dem Patientenserum in der Verdünnung von mindestens 1:100 agglutiniert werden, da das Serum von Gesunden und Nichttyphösen unter Umständen die Typhusbazillen bei 1:50 auch agglutiniert. Es ist anzuraten, von dem Agglutininserum noch stärkere Verdünnungen, 1:500 bis 1:1000, anzulegen, weil Sera vorkommen, die, nur schwach verdünnt, Typhusbazillen nicht agglutinieren, wohl aber in größerer Verdünnung (s. S. 77, Agglutinoide). Die Gruppenagglutination

wird nach Castellani durch Absättigung beseitigt. Wenn z. B. durch das Serum eines Kranken in stärkeren Verdünnungen sowohl Typhus- wie Paratyphusbazillen agglutiniert werden, so versetzt man das Serum zunächst mit 4—8 Ösen einer Typhuskultur, läßt das Gemisch stehen und zentrifugiert, bis die darüberstehende Flüssigkeit klar ist und keine agglutinierende Wirkung auf Typhusbazillen mehr besitzt; dann wird diese klare Flüssigkeit mit dem anderen vermuteten Erreger, also den Paratyphusbazillen, vermischt. Wenn das Serum nun seine Wirkung diesen Bazillen gegenüber unverändert beibehalten hat wie vor der Absättigung mit Typhusbazillen, so handelt es sich um eine Mischinfektion mit beiden Bazillen; ist sie aber auch für Paratyphus erloschen, so handelt es sich nur um eine Mitagglutination.

Dieser Absättigungsversuch nach Castellani beruht auf der schon von Gruber und Durham beobachteten Tatsache, daß die Agglutinine bei der Mischung mit Bakterien von diesen quantitativ gebunden werden; das durch Abzentrifugieren von den Bakterien befreite Serum agglutiniert neu hineingebrachte Bakterien nicht mehr. Diese Bindung ist gleichfalls spezifisch, Typhusbazillen binden die Agglutinine aus einem Typhusserum, andere Bakterien nicht. Wird ein Tier mit Typhus- und Cholerabazillen immunisiert, so bilden sich Agglutinine gegen beide Arten. Setzt man zu dem Serum zuerst Typhusbazillen, so werden diese agglutiniert; zentrifugiert man, so agglutiniert die darüberstehende klare Flüssigkeit nur noch Choleravibrionen, aber nicht mehr Typhusbazillen; dasselbe läßt sich in umgekehrter Reihenfolge zeigen. Diese Bindung läßt sich nur schwer sprengen; nur durch chemische Mittel kann man die agglutinierende Substanz wieder aus den agglutinierten Bazillen ausziehen, so daß dann die Agglutinine, die soeben völlig gebunden waren, wieder andere Bakterien zu agglutinieren vermögen.

Die Agglutination ist nur als eine Nebenerscheinung bei der Immunität aufzufassen; ein Serum kann stark bakteriolytisch wirken und nicht agglutinieren und umgekehrt. Wenn man Tiere mit Filtraten von bei 60° abgetöteten Typhusbazillen vorbehandelt, so hat das Serum stark agglutinierende und bakteriolytische Wirkung. Werden aber Filtrate von bei 75° abgetöteten Bazillen verwendet, so hat das Serum einen noch höheren Agglutinationstiter, wirkt aber mindestens zehnmal schwächer bakteriolytisch (Neisser und

Shiga). Bei Abtötung der Typhusbazillen durch Chloroform erhält man nach Friedberger und Moreschi ein stark bakteriolytisches, aber ein schwach agglutinierendes Serum. Jedenfalls kann die Agglutination unabhängig von der Bakteriolyse vorhanden sein und ist nur eine Begleiterscheinung der Immunität, die aber einen wegen der technischen Einfachheit der Reaktion viel benutzten, wenn auch einseitigen Wertmesser für die Höhe der Antikörperbildung darstellt. Prognostisch verwertbar ist die Höhe des Agglutinationstiters aus den angeführten Gründen nicht.

Auch normales Serum hat agglutinierende Wirkung; normales menschliches Serum agglutiniert Typhus- und Kolibazillen noch in der Verdünnung von 1:30 bis 1:50. Das Vorhandensein von Agglutininen im normalen Serum läßt sich nach der Seitenkettentheorie dadurch erklären, daß das Tier in irgend einem Zellenkomplex Gruppen (Rezeptoren) besitzt, welche zu den betreffenden Bakterien eine zufällige Verwandtschaft haben, und daß bereits normalerweise eine mäßige Überproduktion dieser Rezeptoren und Abgabe an das Blut erfolgt. Der Unterschied zwischen den im normalen Serum und den im Immunserum vorkommenden Agglutininen ist die Spezifität; das normale Serum agglutiniert meist verschiedene Bakterien, das spezifische in hohen Verdünnungen nur die, welche zur Vorbehandlung dienten. Wie Bordet zeigte, unterliegen auch die im normalen Serum vorkommenden Agglutinine Bindungsgesetzen; versetzt man ein Typhus- und Cholerabakterien agglutinierendes normales Serum mit genügenden Mengen Typhusbazillen und zentrifugiert, so agglutiniert dieses Serum jetzt nicht mehr Typhusbazillen, wohl aber Cholerabakterien; die Typhusbazillen haben ihr Agglutinin der Flüssigkeit entzogen.

Zu beachten ist, daß das Blutserum der gegen Typhus schutzgeimpften Menschen noch längere Zeit — mindestens 6 Monate lang — gleichfalls in den bei der Gruber-Widalschen Reaktion zur Verwendung kommenden Verdünnungen Typhusbazillen agglutinieren kann. Eine gewisse Titerhöhe, jenseits der mit Sicherheit eine typhöse Erkrankung angenommen werden und der Einfluß der Impfung ausgeschaltet werden könnte, besteht nicht.

Der Agglutiningehalt kann durch mannigfache, auch nicht spezifische Einflüsse erhöht werden: so durch Einspritzung von Hetol (Dieudonné), Deuteroalbumose, Nukleinsäure (Flechseder),

durch verschiedene bakterielle Reize (Koli, Diphtherie, Dysenterie usw.). Es können also alle möglichen interkurrenten Krankheiten Ansteigen des Typhusagglutinintiters veranlassen, so daß dieses Ansteigen nicht diagnostisch verwertet werden kann.

Frisch aus dem Körper gezüchtete Typhusbazillen werden sehr oft schwer oder gar nicht durch Immunserum oder das Serum des Typhuskranken agglutiniert (serumfeste Stämme); erst bei wiederholter Übertragung auf künstlichem Nährboden erlangen sie Agglutinierbarkeit. Man darf also zu der Gruber-Widalschen Reaktion nicht frisch aus dem Körper isolierte Kulturen verwenden. Auch wird man sich bei der Identifizierung der aus dem Körper herausgezüchteten Krankheitserreger auf die Agglutinationsreaktion nicht allein verlassen dürfen. Zur Sicherstellung der bakteriologischen Diagnose sind die chemischen Leistungen des Bakterienleibes, die durch Differentialnährböden zum Ausdruck kommen, stets mit heranzuziehen.

Von größter Bedeutung für die Diagnose des Fleckfiebers wurde die von Weil-Felix gefundene Agglutinationsreaktion gewisser Proteusbakterien mit dem Blutserum Fleckfieberkranker. Die beiden Autoren konnten aus dem Harn von Fleckfieberkranken verschiedene Proteusstämme isolieren, von denen besonders der Keim X 19 die Eigenschaft zeigte, vom Serum dieser Patienten agglutiniert zu werden. Später gelang es, denselben Keim auch aus dem Blute, dem Stuhle, den Organen Fleckfieberkranker, ja auch aus Läusen zu gewinnen. Die Reaktion ist in der Hinsicht streng spezifisch, daß sie nur mit dem Serum Fleckfieberkranker eintritt und in nahezu 100% der Fälle. Sie kann nur bei sehr leichten oder sehr schweren Fällen vermißt werden. Gewöhnlich tritt sie im Laufe der ersten Krankheitswoche ein, erreicht sehr hohe Werte (bis 1:50000) und läßt sich sehr lange, bis über zwei Jahre nach Ablauf der Krankheit, noch nachweisen. Als Titergrenze, bei der die Reaktion als positiv angesehen werden kann, gilt eine Serumverdünnung von 1:100 bis 1:200; unter Umständen muß aber auch schon eine positive Reaktion bei einer Verdünnung 1:25 als verdächtig angesehen werden. Die Versuche, eine dem Fickerschen Diagnostikum (s. S. 71) ähnliche Daueremulsion von X 19 herzustellen, führten über die praktische Frage hinaus zu allgemein wichtigen theoretischen Erkenntnissen. Es zeigte sich

nämlich, daß eine Bakterienaufschwemmung von X 19, auf 55° erhitzt, die Verklebbarkeit fast völlig verlor, um sie bei Einwirkung höherer Temperaturgrade wieder zu erhalten (Csepai, Sachs, Schiff).

Bei der weiteren Verfolgung dieser Erscheinung stellte sich heraus, daß es bei Benutzung von auf 80° erhitzten Emulsionen möglich war, X 19 von anderen Proteusstämmen (X 1, X 2) serologisch zu unterscheiden (Sachs), ein Verfahren, das vielleicht dazu dienen wird, auch andere, unter sich nahe verwandte Bakterien voneinander zu differenzieren. Weil und Felix zeigten, daß die Verklebbarkeit von X 19 durch Fleckfieberserum vor allem an jene Formen geknüpft ist, deren Kolonien auf der Platte ohne Hauchbildung (daher O-Formen genannt) wachsen. Diese Formen weisen hitzebeständige Rezeptoren auf, durch welche die Verklebbarkeit mittels Fleckfieberserums zustande kommt. Die mit Hauchbildung wachsenden Bakterien dagegen (daher H-Formen genannt) haben außer diesem hitzebeständigen O-Rezeptor noch einen thermolabilen H-Rezeptor, dem diese Spezifität nicht zukommt, sondern der gewissermaßen zu den gewöhnlichen Proteusbakterien überleitet. Man wird daher für Daueremulsionen von X 19 nur O-Formen verwenden dürfen, die man nach Sachs eine Stunde auf 80° erhitzt und dann mit 0,5% Phenol versetzt.

Als Erklärung für das Zustandekommen der Reaktion, zweifellos der wichtigsten serologischen Entdeckung in neuerer Zeit, wurde eine Reihe von Hypothesen aufgestellt, die jedoch alle keine allgemeine Anerkennung fanden. Fleckfiebersera sollen ein polyagglutinatorisches Verhalten zeigen, sie sollen chemisch-physikalisch verändert sein. Es soll sich um eine Paragglutination handeln, X 19 wurde als Erreger des Fleckfiebers angesehen. Bestehen so noch die größten Zweifel darüber, wie das Zustandekommen der Reaktion zu erklären ist, so herrscht doch völlige Einigkeit über die Brauchbarkeit der Methode.

Ähnlich den Bakterienagglutininen sind die spezifischen Hämagglutinine, die durch Vorbehandlung von Tieren mit fremdartigen Blutkörperchen neben den Hämolysinen sich bilden. Meist geht die Agglutination der Hämolyse voraus, doch tritt diese in manchen Fällen auch ein ohne vorherige Agglutination. Die Agglutination ist also nicht eine Vorbedingung des hämolytischen Vor-

gangs. Die Hämagglutinine ertragen ein Erhitzen auf 60°, so daß sie im inaktiven Serum noch vollkommen erhalten sind. Durch Erwärmen auf 70° oder durch Zusatz von Säure, Alkali, Formol oder Harnstoff, unter Umständen auch ohne erkennbare Ursache, entstehen durch Verlust der agglutinophoren Gruppe Agglutinoide, die zwar nicht mehr Agglutination herbeiführen, aber noch mittels ihrer viel stabileren haptophoren Gruppen von den Zellen gebunden werden. Wenn derartige Agglutinoide stärkere Affinität zu Bazillen haben wie die Normalagglutinine, so können sie bei reichlichem Vorkommen in einem Serum sämtliche Rezeptoren der agglutinierenden Bazillen besetzen und diese für die wirksamen Agglutinine verstopfen. Es ist deshalb anzuraten, die Agglutininreaktion in jedem Falle auch mit hohen Serumverdünnungen anzustellen. Auch im normalen Serum finden sich öfters Hämagglutinine, und zwar ebenfalls in Pluralität vorgebildet. So agglutiniert normales Ziegenserum Menschen-, Kaninchen- und Taubenblutkörperchen. Wird das Ziegenserum mit einer dieser Blutarten, z. B. mit Menschenblut, versetzt, so wird dieses agglutiniert; die durch Zentrifugieren erhaltene Flüssigkeit hat also nur das Agglutinationsvermögen für das Menschenblut, nicht aber für die beiden anderen verloren (Malkoff). Diese elektiven Absorptionsversuche zeigen, daß es sich um drei verschiedene, auf jede Blutkörperchenart spezifisch abgestimmte Agglutinine handelte, die bei der Agglutination der drei Blutarten im normalen Ziegenserum in Wirkung traten.

Durch Vorbehandlung von Tieren mit Hämagglutininen entstehen Antihämagglutinine, welche die Wirkung der ersteren aufheben. Dagegen gelang die Antiagglutininbildung Bakterienagglutininen gegenüber bis jetzt nicht. Die für sie passenden Rezeptoren finden sich nach der Ehrlichschen Theorie an den Bakterien und nicht an den Körperzellen, können also auch nicht bei Behandlung des Tieres mit Bakterienagglutininen in das Serum abgestoßen werden. Bei Einspritzung von Blutkörperchen derselben Art entstehen außer den Isolysinen auch Isoagglutinine. Diese Stoffe wurden beim Menschen bei verschiedenen Krankheiten, namentlich bei Malaria, Pneumonie, Typhus und Scharlach nachgewiesen; das Serum solcher Kranken agglutinierte die Blutkörperchen anderer Menschen. Doch zeigten weitere Unter-

suchungen, daß Isoagglutinine bei den verschiedensten Krankheiten und auch bei Gesunden sich finden (Eisenberg, Landsteiner). Die Wirkung dieser Stoffe erstreckt sich nicht auf alle menschlichen Erythrozyten, sondern nur auf diejenigen bestimmter Individuen; die roten Blutkörperchen des gleichen Individuums sind aber immer unempfänglich. Nach Halban kann das Serum der Mutter auf die Blutkörperchen ihres Kindes isoagglutinierend wirken und umgekehrt, so daß also Mutter und neugeborenes Kind sich wie zwei verschiedene Individuen verhalten können. v. Dungern versuchte mittels der Hämagglutination das Blut verschiedener Individuen serologisch zu unterscheiden. Er bediente sich zu diesem Zwecke der elektiven Absorption, um die Nebenwirkungen auszuschalten, so daß dann die spezifische Reaktion deutlicher hervortritt. Dasselbe Ziel wird auch mit Präzipitinabsorption erreicht (S. 81).

Präzipitine.

Bei den soeben besprochenen Körpern handelt es sich im wesentlichen um Reaktionsprodukte des Organismus gegenüber zelligem Material; es gibt aber auch Antikörper, welche bei Einverleibung von gelösten Substanzen, und zwar von Bakteriensubstanzen und von tierischen Eiweißsubstanzen, auftreten (Bakterien- und Eiweißpräzipitine). Kraus fand, daß das Serum eines gegen Typhus immunisierten Tieres im keimfreien, klaren Filtrat einer Typhusbouillonkultur einen Niederschlag erzeugt; ebenso verhält sich Cholera- und Pestserum gegenüber den entsprechenden filtrierten Bouillonkulturen. Die Reaktion ist gleichfalls spezifisch und wird durch normales Serum nicht hervorgerufen. An der Präzipitinbildung sind die in der Bouillon gelösten Zerfallsprodukte der Bakterienleiber beteiligt. Der Niederschlag entsteht durch Bindung der Präzipitine mit den aus diesen Bakterienleibern ausgelaugten Stoffen. Offenbar sind Agglutinine und Präzipitine nahe verwandte Körper; nach den Anschauungen von Arrhenius und Madsen beruht die Wirkung der Agglutinine in einer Präzipitation des Bazilleninhaltes. Die Bazillen verändern dann ihr Verhältnis zur umgebenden Flüssigkeit und fallen aus. Zur Differentialdiagnose von Bakterien wurden die Präzipitine bis jetzt noch nicht in größerem Maßstab angewendet, doch ist die Reaktion mit dem Fickerschen Diagnostikum und die Reaktion

nach R. Koch auf Tuberkulose mit zertrümmerten Tuberkelbazillen wohl mehr als Präzipitation wie als Agglutination aufzufassen.

Außer diesen Bakterienpräzipitinen bildet der Körper auch nach Einverleibung von artfremden eiweißhaltigen Stoffen, z. B. heterologem Blutserum, spezifische Eiweißpräzipitine. Tchistowitch beobachtete, daß das Serum von Kaninchen, die mit Pferde- oder Aalserum behandelt waren, in dem Pferde- oder Aalserum eine Ausfällung der Eiweißstoffe hervorrief. Dasselbe fand Bordet bei Kaninchen, denen Hühnerserum eingespritzt worden war; es entsteht bei Zusammenbringen des klaren Serums mit dem spezifischen Antiserum eine Trübung, die sich allmählich immer mehr zu Flocken verdichtet und schließlich einen dicken Niederschlag bildet. Auch diese Eiweißpräzipitine sind spezifisch und reagieren in der Regel nur mit der verdünnten Eiweißart, durch deren Einspritzung die Entstehung ausgelöst wurde. Das zur Vorbehandlung dienende Eiweiß (Antigen) wird als Präzipitinogen, das Immunserum (Antikörper) als Präzipitin, der Niederschlag als Präzipitat bezeichnet.

Weitere Untersuchungen zeigten dann die überaus große Reaktionsfähigkeit des Körpers gegen einverleibte körperfremde Eiweißstoffe. Bordet, Fish, Wassermann und Schütze erzeugten bei Kaninchen durch Einspritzung von Milch verschiedener Tierarten ein Serum (Laktoserum), welches beim Mischen mit der zugehörigen Milchart einen Niederschlag hervorrief, und zwar gab das Serum eines mit einer bestimmten Milchart, z. B. Kuhmilch, vorbehandelten Kaninchens nur in verdünnter Kuhmilch, nicht aber in einer anderen, etwa Frauenmilch, einen Niederschlag. Nach Schütze ruft ein Laktoserum eine Fällung hervor auch in gekochter Milch, und umgekehrt bilden Tiere, die mit gekochter Milch behandelt sind, auch Immunkörper für ungekochte Milch. Wassermann und Schütze, Myers, sowie Uhlenhuth sahen nach der Einführung von Eiereiweiß ebenfalls spezifische Präzipitine. Ein fremdes Eiweiß, dem Körper subkutan (parenteral) eingespritzt, wirkt also als eine Art Gift, das Reaktionsprodukte auslöst, während es bei gewöhnlicher Aufnahme durch den Magen-Darmkanal bis zu den Aminosäuren abgebaut wird, die dann zu körpereigenem Eiweiß synthetisiert werden. Auch bei anderen Antigenen, wie den Toxinen

und bakteriellen Substanzen, werden nur bei unmittelbarer subkutaner oder intravenöser Einverleibung die spezifischen Reaktionskörper gebildet, nicht aber durch Fütterung. Durch den Verdauungsvorgang werden auch diese Antigene in einfache Verbindungen zerlegt, und diesen einfachen Körpern geht die Eigenschaft ab, die Antikörperbildung zu verursachen.

Mit Hilfe der spezifischen Präzipitine konnte Uhlenhuth die Eiweißstoffe verschiedener Vogeleier unterscheiden, und diese biologische Reaktion war so empfindlich, daß auf diese Weise der spezifische Nachweis von Eiweiß noch möglich war bei einer Verdünnung von 1:100000, während die gebräuchlichen chemischen Eiweißreaktionen schon bei einer Verdünnung von 1:1000 versagen. Die Reaktion hat vor allem dadurch große praktische Bedeutung bekommen, als darauf ein Verfahren zur Unterscheidung von irgend einer Eiweißart, besonders des menschlichen Eiweißes von dem der Tiere (Uhlenhuth, Wassermann und Schütze), beruht. Das Serum der Kaninchen, denen wiederholt menschliches Blutserum eingespritzt wird, gibt mit von Menschen stammenden Eiweißstoffen, auch mit Menschenblutresten, spezifische Niederschläge, so daß man auch bei alten eingetrockneten Blutresten entscheiden kann, ob sie von Menschenblut herrühren oder nicht (forensische Blutdifferenzierung). Bei richtiger Anwendung (s. Technik) liefert das Verfahren sehr gute Ergebnisse und ist in der gerichtsärztlichen Praxis eingeführt; es gelingt noch mit viele Jahre altem, in Erde, auf Leinwand, Holz, Glas, Papier eingetrocknetem, auch in Zersetzung begriffenem Menschenblut. Auch zum Nachweis der Herkunft von Blut in blutsaugenden Insekten und Zecken läßt sich das biologische Verfahren verwenden. Ferner ist die Präzipitation mit Erfolg zur Feststellung des Milzbrandes verwendet worden. Nach Schütz und Pfeiler ist sie die sicherste Methode für diesen Nachweis. Man bedient sich des Chloroformextraktes oder des Kochextraktes der Organe an Milzbrand gefallener Tiere und setzt präzipitierendes Milzbrandserum zu. Zur Ausführung der Reaktion dient das Thermopräzipitindiagnostikum nach den Vorschriften Ascolis. Auch bei Rauschbrand, Paratyphus, Rotz und Maltafieber bedient man sich mit Nutzen der Thermopräzipitation (Reagentien zu beziehen von den Höchster Farbwerken und der Firma L. Gans, Oberursel).

Für die oft schwierige Herstellung wirksamer Präzipitinsera befürwortet Uhlenhuth die Errichtung einer staatlichen Zentralstelle für Serumgewinnung und -prüfung, sowie auch für die Unterweisung und Belehrung der gerichtlichen Sachverständigen. Vom Reichsgesundheitsamt in Berlin wird ein wirksames Serum an staatliche Anstalten abgegeben, ferner wird ein solches von dem Sächsischen Serumwerk in den Handel gebracht.

Die Reaktion ist im allgemeinen spezifisch; ein gegen Menschenblut spezifisches Serum trübt nur das Menschenblut, dagegen nicht das Blut anderer daraufhin geprüfter Tiere; eine Ausnahme bildet nur das Affenblut, welches auch eine allerdings nicht so intensive Trübung bedingt. Nach den von Nutall an 46 Affensorten gemachten Untersuchungen fällt Menschenblut-Präzipitinserum am stärksten das Blut der menschenähnlichen Affen. Für die forensische Praxis ist aber diese Ausnahme ohne wesentliche Bedeutung. Ähnliche biochemische Verwandtschaft wie zwischen Menschen- und Affenblut wurde auch mit der spezifischen Präzipitinreaktion für Huhn und Taube (Bordet), Pferd und Esel, Fuchs und Hund, Ziege, Schaf und Rind (Uhlenhuth) festgestellt, doch tritt stets die Trübung in dem direkt zugehörigen Blut intensiver und rascher ein als in dem des verwandten Tieres. Je weiter die Tiere entwicklungsgeschichtlich auseinanderstehen, um so schwächer ist die Reaktion. Es gibt also auch hier, ähnlich wie bei den Agglutininen, Gruppen- oder Verwandtschaftsreaktionen. Blutverwandte Tiere zeigen oft gemeinsame Reaktionen, und man kann diese biologische Reaktion auch zum Studium der verwandtschaftlichen Beziehungen unter den Tieren benutzen (Uhlenhuth).

Allerdings treten diese heterologen Reaktionen nur in konzentrierten Blutlösungen und langsam auf. Für die Praxis empfiehlt es sich daher nach Uhlenhuth, stets stark verdünnte Blutlösungen (1:1000 bis 1:10000) zu verwenden und die Reaktion nach 20 Minuten als abgeschlossen zu betrachten, doch geben auch genaue quantitative Austitrierungen bei nahe verwandten Tierarten keine brauchbaren Unterschiede.

Von Weichardt wurde, um derartige Gruppenwirkungen auszuschließen, die Präzipitinabsorption benutzt. Ein sehr wirksames, von Kaninchen durch Immunisierung mit Menschenblut gewonnenes Serum kann auch im Pferdeserum eine Fällung erzeugen und umgekehrt Pferdepräzipitinserum im menschlichen Blutserum. Um diese Wirkung auszuschließen, setzt man zu einer verdünnten Lösung von Menschenantiblutserum Pferdeserum, zentrifugiert oder filtriert durch Tonfilter von dem entstandenen Niederschlag ab und wiederholt das so lange, bis erneuter Zusatz von Pferdeserum keinen Niederschlag mehr erzeugt. Das zuletzt sich ergebende Serum wirkt, auch in starker Konzentration Pferdeblutlösungen zugesetzt, nicht mehr, wohl aber noch stets auf Menschenblutlösung. In ähnlicher Weise gelang es Weichardt, das Blut eines bestimmten Individuums zu unterscheiden. Spritzt man einem Kaninchen Blut eines Individuums A ein, so reagiert das Antiserum mit der

Blutlösung des Individuums A, weniger stark mit der Blutlösung eines anderen Individuums B, obwohl der Unterschied manchmal nur gering ist; er wird aber deutlicher, wenn man zu dem Antiserum zweimal hintereinander Serum des Individuums B setzt und abfiltriert; das nun gewonnene Serum reagiert mit Blutlösung von A, mit der von B nur schwach oder gar nicht.

Uhlenhuth benutzt zur Vermeidung der Gruppenreaktion die kreuzweise Immunisierung. Durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Hasenblut erhält man ein Serum, das nur im Hasenblut eine Fällung hervorruft, alle anderen Blutlösungen, auch die von zahmen und wilden Kaninchen, dagegen vollkommen klar läßt. Ebenso ruft ein durch Vorbehandlung von Affen mit Menschenblut gewonnenes Serum nur im Menschen-, nicht im Affenblut eine Trübung hervor, während ein von Kaninchen auf dieselbe Weise gewonnenes Serum auf Menschen- und Affenblut reagiert. Mit dem von Affen gewonnenen Serum läßt sich also Menschen- und Affenblut unterscheiden. Eine Kombination der beschriebenen Verfahren führt zu noch feineren Resultaten, doch wachsen naturgemäß bei allzu großer Verfeinerung die technischen Schwierigkeiten, so daß die Verfahren für die Praxis dann unbrauchbar werden.

Eine Ergänzung und Kontrolle des Präzipitinverfahrens läßt sich durch die Komplementbindungsreaktion (S. 52) erzielen (Gengou, Moreschi, Neisser und Sachs). Beim Zusammentreffen von Präzipitin und präzipitabler Substanz wird zugesetztes Komplement verankert, dessen Bindung durch nachträglichen Zusatz von Blut und hämolytischem Serum sinnfällig vorgeführt werden kann (s. Technik). Tritt Präzipitinwirkung ein (Vorhandensein von Menschenblut), so bleibt die Hämolyse aus, im anderen Falle ist Hämolyse vorhanden. Die Methode ist sehr empfindlich und noch deutlich in Fällen, wo die Präzipitinreaktion in sehr starken Verdünnungen nur noch angedeutet ist. Nach Friedberger läßt sich nach diesem Verfahren mit sehr starken Serumarten noch 1:1000000000 ccm Menschenblut nachweisen; dieses hochwertige Serum wirkte auch auf Menschenschweiß noch in einer Verdünnung von 1:10000, so daß es unter Umständen zu Irrtümern kommen kann. Nach Uhlenhuth ist die Methode in der forensischen Praxis wegen ihrer vielfachen Fehlerquellen und ihrer schwierigen Handhabung und Beurteilung mit größter Vorsicht anzuwenden. Jedenfalls müssen stets beide Proben angestellt werden, und nur bei positivem Ausfall der Komplementbindung ist diese eine bestätigende Probe. Bruck konnte mit diesem Verfahren Unterschiede innerhalb der einzelnen Affenarten und ihr Verhältnis zum Menschen biologisch differenzieren, und es ergab sich, daß Mensch und Orang-Utang sich sogar etwas näherzustehen scheinen als der Orang zu gewissen Makakenarten. Mit Hilfe eines gegen Vertreter der weißen Rasse gerichteten Immunserums war es möglich, diese von Angehörigen der mongolischen und malaiischen Rasse zu unterscheiden und gleichzeitig aus den erzielten Titergrößen auf die Verwandtschaft der einzelnen Rassen untereinander zu schließen.

Ein spezifisches, auf gelöstes Menschenblut einwirkendes präzipitierendes Serum erhält man auch nach der Einspritzung von

eiweißhaltigem Harn, von Pleuraexsudat, Aszites und Hydrozeleflüssigkeit. Umgekehrt erzeugt ein mit Menschenblut dargestelltes präzipitierendes Serum auch in diesen anderen eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten Niederschläge; doch treten die Trübungen in den Flüssigkeiten, mit welchen die Einspritzungen vorgenommen waren, am stärksten auf und schwächer in den anderen, immer aber nur in menschlichen, wenn zur Immunisierung der Versuchstiere menschliches Material verwendet worden war. Ferner gibt das Serum eines mit Frauenmilch oder mit Menschenblut vorbehandelten Kaninchens auch in menschlicher Spermalösung eine Reaktion, die auch mit alten eingetrockneten Spermaflecken gelingt, so daß sie zu forensischen Zwecken benutzt werden kann. Ebenso ist es mit Organauszügen; ein durch Einspritzung von Leberextrakt gewonnenes Serum wirkt auf Leber-, auf Nierenextrakt, auf Blutserum und andere eiweißhaltige Substanzen des betreffenden Tieres, aber immer stärker auf Leberextrakt als auf die anderen; ebenso verhält es sich umgekehrt. Diese Antisera geben also nicht nur mit der zur Vorbehandlung verwendeten Eiweißart Niederschläge, sondern auch mit allen anderen eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Sperma, Schleim, Milch, Organextrakte) der zur Vorbehandlung verwendeten Tierart. Ein positiver Ausfall der Präzipitinreaktion spricht also nicht etwa nur für das Vorhandensein von Blut, sondern es ermöglicht nur eine Eiweißdifferenzierung; stets muß vorher festgestellt werden, daß es sich überhaupt um Blut handelt. In Lösungen von Kristallinse tritt nach Uhlenhuth bei Zusatz von Menschenantiserum keine Fällung ein; umgekehrt gibt ein durch Einspritzung von Linseneiweiß von Kaninchen gewonnenes Serum nur in Linseneiweiß eine Reaktion, nicht aber in den zugehörigen Blutlösungen; es lassen sich also zwei Eiweißkörper desselben Organismus, Blut- und Linseneiweiß, voneinander unterscheiden. Ferner zeigte sich die naturwissenschaftlich sehr interessante Tatsache, daß die Kristallinsen aller Tiere bis hinab zu den Fischen ein biologisch gleichartiges Eiweiß besitzen.

Das Linseneiweiß hat also unabhängig von der Artspezifität eine eigene Gruppierung, welche die Bildung besonderer auf das Linseneiweiß eingestellter Antikörper anregt. Nach den Versuchen von Obermayer und Pick müssen wir demnach zwei Arten von Gruppierungen unterscheiden, die originäre Gruppierung, durch welche die Artspezifität verursacht wird, und davon

unabhängig die konstitutive Gruppierung, welche eine besondere Spezifität besitzt. Die genannten Autoren konnten durch Einführung von Jod-, Nitro- und Diazogruppen Eiweißpräparate erzeugen, die bei den Injektionstieren Präzipitine hervorriefen, welche nur mit dem betreffenden, jeweilig veränderten Eiweiß Niederschläge gaben. Dabei schien die Tierspezies, von welcher das Eiweiß stammte, nicht mehr von Einfluß auf den Ausfall der Reaktion zu sein. Es war also durch Einführung der Jod-, Nitro- oder Diazogruppe die Artspezifität aufgehoben, während eine neue Spezifität entstand. Es zeigt sich nun, daß die Reaktionen, welche zu einer Substitution im aromatischen Kerne des Eiweißes führen, die Artspezifität aufheben. Es wird also nach Obermayer und Pick die artspezifische Gruppierung im Eiweißmolekül in der Hauptsache von Gruppen beeinflußt, welche mit dem aromatischen Kerne des Eiweißes zusammenhängen. Landsteiner studierte diese Verhältnisse weiter und fand, daß ein entgegengesetztes Verhalten der Struktur und der Artspezifität vorliegt, indem diese um so mehr abnimmt, je ausgeprägter die andere ist.

Auch an alten, jahrelang getrockneten Organen (Leber, Niere, Milz, Muskulatur) ließ sich ihre Herkunft mit Hilfe spezifisch präzipitierender Sera bestimmen (sogar in lange Zeit, bis 65 Jahre, mumifizierten Organen), ferner bei Knochenstücken, sofern noch genügend albuminoide Substanzen in dem Material vorhanden sind. Auch für die Fleischbeschau wurde die Reaktion von Uhlenhuth und Jeß nutzbar gemacht, um in Hackfleisch, Wurst oder Schinken Verfälschungen, namentlich Zusatz von Pferde- oder Hundefleisch, festzustellen. Hierzu wird Fleisch in zerhacktem Zustande längere Zeit mit physiologischer Kochsalzlösung ausgezogen und der klar filtrierten Lösung das spezifische Serum zugesetzt, das durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Pferdeserum oder mit einem Auszug aus Pferdefleisch gewonnen wurde. Das Serum dieses Tieres gibt dann einen Niederschlag, wenn es sich um Pferdefleisch handelt, dagegen nicht mit Rindfleisch. Das hierzu notwendige Serum, das völlig klar sein muß, wird gleichfalls vom Reichsgesundheitsamt abgegeben, ebenso von dem Sächsischen Serumwerk. Schütze konnte ferner auf diesem biologischen Wege einzelne Peptonarten unterscheiden, so das aus menschlichem Muskel hergestellte von dem aus tierischem Material gewonnenen. Kowarski sowie Schütze zeigten mit Hilfe der Reaktion die Verschiedenheit von tierischem und pflanzlichem Eiweiß; ein mit Weizenmehlalbumose oder mit Roborat erzeugtes Präzipitin war völlig wirkungslos gegenüber tierischem Eiweiß. Auch für die Untersuchung

von Nährmitteln läßt sich die biologische Methode verwenden; so wiesen Uhlenhuth und Weidanz nach, daß z. B. Hämatogen (Hommel) Rindereiweiß enthält.

Die Präzipitine werden wie die Agglutinine bei der Reaktion gebunden; das beim Vermischen von Milch mit spezifischem Laktoserum entstehende Präzipitat reißt das Präzipitin mit sich, und die vom Niederschlag befreite Flüssigkeit vermag nicht mehr Kasein zu fällen, s. Präzipitinabsorption S. 81.

Die Präzipitine verlieren bei halbstündigem Erhitzen auf 70° C und bei längerem Aufbewahren ihre Wirkung; sie besitzen nach Ehrlich eine bindende und eine labilere fällende Gruppe und gehen in eine den Toxoiden und Agglutinoiden analoge inaktive Form, die Präzipitoide, über, die mit der in der Eiweißlösung enthaltenen präzipitabeln Substanz, dem Präzipitinogen, wohl eine Bindung eingehen, jedoch ohne daß eine Fällung, ein Präzipitat, zustande kommt. Ferner hindern die Präzipitoide auch die Fällung durch später zugesetztes aktives Serum dadurch, daß sie sich wie die Präzipitine des frischen Serums mit den präzipitabeln Substanzen verbinden und dadurch die spezifische Fällung unmöglich machen.

Anaphylaxie, Eiweißüberempfindlichkeit und Serumkrankheit.

Die für die Immunitätslehre sehr wichtig gewordene Erscheinung der Anaphylaxie oder Überempfindlichkeit äußert sich darin, daß ein Organismus, auf den ein Reiz schon einmal oder öfter gewirkt hat, stärker reagiert als ein anderer Organismus derselben Art, auf den der gleiche Reiz zum erstenmal einwirkt. Die Erscheinung tritt in der Regel nur bei der parenteralen, vor allem intravenösen, Einspritzung von artfremdem Eiweiß, insbesondere von Serum auf, nicht bei der Einverleibung in den Magen. Den Anaphylaxiereaktionen ist das wichtigste Kriterium der Immunitätsreaktionen, die Spezifität, eigen. Nur für die Eiweißart, welche zur ersten Injektion benutzt wurde, besteht Überempfindlichkeit.

Auf die Überempfindlichkeit gegenüber bakteriellen Toxinen hatte zuerst v. Behring im Jahre 1893 hingewiesen, der bei gegen Diphtherie- und Tetanus hochimmunisierten Pferden, welche in ihrem Blute große Mengen Antitoxin aufwiesen, eine plötzlich eintretende Vergiftung nach einer relativ

geringen Toxinmenge beobachtete. Besonders Meerschweinchen werden nach v. Behring und Kitashima bei aktiver Immunisierung mit Diphtherie- oder Tetanustoxin hochgradig überempfindlich. Derartige Tiere reagierten auf den tausendsten, zum Teil auf den millionsten Teil derjenigen Menge, die für andere nicht behandelte Tiere derselben Gattung noch unschädlich war. v. Behring zeigte ferner bereits, daß diese Überempfindlichkeit spezifisch ist und wies auf den engen Zusammenhang der Erscheinung mit Immunitätsvorgängen hin. Auch Koch hatte schon die starke Überempfindlichkeit tuberkulöser Meerschweinchen gegenüber Tuberkulin festgestellt. Kretz beobachtete, daß gegen Tetanus immunisierte Kaninchen einem für normale Tiere unschädlichen Toxin-Antitoxingemisch erliegen (paradoxes Phänomen). Während ferner normale Tiere auf die Einspritzung eines genau äquilibrierten Toxin-Antitoxingemisches kein Antitoxin bilden, reagieren vorbehandelte Tiere auf dieselbe Einspritzung mit lebhafter Antitoxinproduktion.

Von Richet wurde 1902 zuerst die Anaphylaxie als gesetzmäßige Erscheinung festgestellt. Tiere, die mit kleinen untertödlichen Mengen eines aus Aktinien gewonnenen giftigen Eiweißkörpers vorbehandelt waren, erwiesen sich nach einem Zeitraume von drei Wochen gegen eine neuerliche Einspritzung sehr kleiner Dosen äußerst empfindlich; sie bekamen schon nach wenigen Sekunden Dyspnöe, Diarrhöe, Erbrechen und verendeten in kurzer Zeit. Richet bezeichnet diesen Zustand als Anaphylaxie = Schutzlosigkeit im Gegensatz zu der prophylaktischen oder Schutzwirkung; er stellte eine bestimmte Substanz dieses Giftes (das Aktino-Kongestin) als die Ursache der anaphylaktischen Wirkung fest und beobachtete bereits eine Reihe von gesetzmäßigen Erscheinungen, vor allem, daß sich der anaphylaktische Zustand nicht unmittelbar an die erste Einspritzung anschließt, sondern daß bis zu dessen Eintritt gesetzmäßig eine gewisse Latenzzeit verstreichen muß, und ferner, daß der anaphylaktische Zustand lange Zeit, Monate hindurch, anhält.

Die Serumüberempfindlichkeit wurde von Arthus, sowie von v. Pirquet und Schick zuerst in ihrer Bedeutung erkannt. Wie Arthus beobachtete, wird Pferdeserum von Kaninchen, selbst in großen Mengen, in der Regel anstandslos ertragen; wurden aber den subkutan oder intraperitoneal vorbehandelten (sensibilisierten) Kaninchen nach 14 Tagen kleine Mengen Pferdeserum intravenös eingespritzt, so traten fast augenblicklich nervöse Erscheinungen, Kratzen, Niesen, Zittern, sowie Krämpfe und schwerste Atemnot mit häufigem tödlichem Ausgang auf (Arthussches Phänomen).

Am deutlichsten kann die Anaphylaxie hervorgerufen werden bei intraperitonealer Vorbehandlung und intravenöser Reinjektion kleiner Serummengen nach 14—21 Tagen.

Diese Serumanaphylaxie ist spezifisch, mit Pferdeserum vorbehandelte Tiere sind nur gegen Pferdeserum überempfindlich. Die Anaphylaxie kann mit jedem artfremden Eiweiß hervorgerufen werden, mit Milch, Plazentagewebe, Blutkörperchen, Augenlinse, Eiereiweiß, Fleischwaren, Pflanzeneiweiß u. a. Besonders deutlich tritt die Erscheinung auf bei Meerschweinchen, denen zur Wertbestimmung des Diphtherieserums ein Gemisch von Diphtheriegift und kleinen Mengen von Pferden gewonnenen Diphtherieserums eingespritzt worden war (Theobald Smith, Rosenau und Anderson, Otto); wenn man ihnen 14 Tage später kleine Mengen normales Pferdeserum einspritzt, so gehen sie rasch unter Krämpfen und Dyspnöe zugrunde. Das Wesentliche dieses anaphylaktischen Choks besteht in einem starken Sinken des Blutdruckes, Lungenblähung, Verzögerung der Blutgerinnung, Leukopenie, sowie einer rasch fortschreitenden Erniedrigung der Körpertemperatur; nach H. Pfeiffer tritt häufig ein Temperatursturz von 5—6° C unmittelbar nach der zweiten Einspritzung auf. Die Sektion ergibt als typischen Befund Herzstillstand in Systole, Lungenstarre und flüssiges Blut.

Tiere, welche überempfindlich gemacht wurden und den Anfall nach der Nachimpfung überstanden, können immun werden und bleiben gesund, wenn ihnen später wieder Serum eingespritzt wird. Tiere, die mit mehrmaligen mittleren Serumdosen vor Ausbruch der Anaphylaxie vorbehandelt sind, erkranken gleichfalls nicht auf ein 14 Tage nach der ersten Einspritzung eingeführtes Serum. Es tritt also ein Zustand der Unempfindlichkeit ein, der als Antianaphylaxie (Besredka) bezeichnet wird, doch geht häufig diese Unempfindlichkeit wieder in den Zustand der Überempfindlichkeit über. Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser rasch einsetzenden Unempfindlichkeit im wesentlichen um einen Aufbrauch des anaphylaktischen Reaktionskörpers durch das zugeführte Antigen.

Durch Verimpfung des Serums von überempfindlichen Meerschweinchen konnte Otto sowie Friedemann die Anaphylaxie auf normale Meerschweinchen passiv übertragen (passive Anaphylaxie). Diese Überempfindlichkeit tritt aber nicht sofort ein,

sondern erst nach Ablauf von 24 Stunden; man muß zuerst das Serum der gegen Pferdeserum überempfindlichen Tiere und 24 Stunden nachher oder noch später das normale Pferdeserum einspritzen. Nach Otto erfolgt diese passive Überempfindlichkeit durch bestimmte, im Blute der überempfindlichen Tiere vorhandene anaphylaktische Reaktionskörper. Die Anaphylaxie wird auch von der überempfindlichen Mutter auf die Jungen übertragen.

Das Wesen der Anaphylaxie ist durch die neueren eingehenden experimentellen Forschungen wesentlich geklärt worden. Jedenfalls handelt es sich um Immunitätsvorgänge, da die Anaphylaxie spezifisch ist, erst nach einer gewissen Latenzzeit auftritt, auf Antikörper zurückzuführen ist und sich passiv übertragen läßt. Die Anaphylaxie tritt nur bei parenteraler Einverleibung des körperfremden Eiweißes auf, dagegen nicht bei Verfütterung, weil die Eiweißkörper im Verdauungskanal abgebaut werden und nicht mehr als Antigene wirken. Auf das parenteral eingeführte Serum reagiert dagegen der Körper durch Erzeugung von Antikörpern. Bei der Verbindung des im Serum der anaphylaktischen Meerschweinchen vorhandenen Antikörpers mit dem korrespondierenden Antigen (Anaphylaktogen) in vitro tritt Komplementbindung ein (Friedberger). Wenn man ferner körperfremdes Eiweiß mit seinem spezifischen Immunserum in vitro vermengt, so entsteht ein Reaktionsprodukt, aus dem man durch Zusatz von Komplement das anaphylaktische Gift, das Anaphylatoxin (Apotoxin nach Richet und v. Behring), gewinnen kann. Die in vitro dargestellten Anaphylaxiegifte rufen dieselben Erscheinungen wie die im Körper gebildeten Gifte (Friedemann, Schittenhelm und Weichardt, Friedberger) hervor. Die Anaphylaxievergiftung im Körper würde demnach durch Verbindung von Antigen und Antikörper unter Mitwirkung des Komplements zustande kommen. Der Antikörper zusammen mit dem Komplement wirkt verdauend auf das neu eingeführte fremde Eiweiß, und die dabei entstehenden Abbauprodukte wirken stark giftig. Die Kombination Antikörper + Komplement (Alexin) nennt v. Behring Analexin. Nach Untersuchungen von Biedl und Kraus haben die Anaphylaxiegifte eine Verwandtschaft mit den Spaltprodukten des Eiweißes; die gleichen Erscheinungen können mit verschiedenen Eiweißabbauprodukten, z. B. Pepton, hervorgerufen werden. Exakt chemisch

ausgedrückt würde demnach Anaphylaxiegift durch parenterale Verdauung einer Eiweißart durch spezifisches Serum entstehen.

Neuerdings sind physikalisch-chemische Erklärungsversuche der Überempfindlichkeitserscheinungen in den Vordergrund des Interesses getreten. Danach beruht die Anaphylatoxinbildung nicht auf einem fermentativen Abbau von Eiweißantigenen, es handelt sich vielmehr um einen physikalischen Vorgang, indem die physikalische Beschaffenheit des Substrats im Sinne einer „Giftung" auf das aktive Meerschweinchenserum einwirkt. Beweisend dafür sind Versuche (Sachs, P. Schmidt), in denen es gelang, auch durch Digerieren von aktivem Meerschweinchenserum mit Polysacchariden (Stärke und Inulin) Anaphylatoxin zu erhalten. Es können also anaphylaktische Erscheinungen auf physikalischen Veränderungen der Gewebssäfte beruhen. Als Folge dieser physikalischen Änderung können allerdings sekundär auch fermentative Funktionen eintreten, die aber dann nicht mehr als Folge eines Antigenabbaues aufzufassen sind, vielmehr den Ausdruck eines autolytischen Eiweißzerfalles darstellen. Auch mit ganz stickstofffreier Stärke, die also keine Spuren Eiweiß enthält, konnten aus aktivem Pferdeserum anaphylaktische Gifte gewonnen werden. Diese mußten also aus dem Serum stammen. Diese Gifte sind nach P. Schmidt leicht adsorbierbare labile Portionen der Globuline, die von Stärkekleister, einem negativ elektrisch geladenen Kolloid, ebenso wie von Bakterien energisch adsorbiert werden. In der Blutbahn geht dieser Adsorptionsprozeß weiter. Es entstehen dann Strömungshindernisse im kleinen Kreislauf und primäre Störungen des Gaswechsels durch Verstopfung oder durch Bildung von Zellwandbelegen.

Neuerdings unterscheidet Dold nach Lupenbetrachtung des Serums zwei Typen von Flockungen:

1. eine trübe klebrige Flockung und
2. eine klärende Flockung.

Die erstere haftet infolge ihrer größeren Viskosität leichter und fester an der Oberfläche der Endothelien, wird dort adsorbiert und bildet eher einen Wandbelag als die andere Flockungsart.

Weichardt wies darauf hin, daß die von ihm entdeckten Diffusionserscheinungen und Oberflächenprozesse bei Antigen-Antikörperwirkung unter Umständen zu schweren Störungen im Or-

ganismus führen müssen. Ferner müssen die bei der parenteralen Verdauung der Kolloide entstehenden Spaltprodukte, welche Volumenenergie besitzen, in der Nähe lebenswichtiger Zentren zu osmotischen Störungen und damit zu akuten Krankheitserscheinungen führen.

Jedenfalls werden auch bei der Anaphylaxie, wie bei vielen Immunitätsvorgängen, chemische sowie physikalische Prozesse beim Zustandekommen der Erscheinung eine Rolle spielen. Die Spezifität wird am besten durch chemische Besonderheiten der abbauenden Reaktionskörper erklärt. Die dabei entstehenden Produkte können sodann rein physikalisch in der Blutbahn ähnliche Wirkungen entfalten, wie eine Reihe chemisch indifferenter organischer und anorganischer Körper.

An dem Zustandekommen der Anaphylaxie sind folgende Faktoren beteiligt: 1. die präparierende (allergisierende, sensibilisierende) Substanz, das anaphylaktische Antigen, Anaphylaktogen (Friedberger), Anatoxin (v. Behring); 2. der anaphylaktische Antikörper, anaphylaktischer Reaktionskörper (v. Pirquet, Otto), Toxogenin (Richet); 3. das Komplement; 4. die Substanz, welche die anaphylaktischen Erscheinungen erzeugt, das anaphylaktische Gift, Anaphylatoxin (Friedberger), Apotoxin (Richet, v. Behring).

Ein Anaphylaxiegift hatte Weichardt bereits 1901 dargestellt dadurch, daß Synzytialeiweiß aus der Plazenta mit einem gegen dieses Antigen spezifischen Serum bei 37° längere Zeit zusammengebracht wurde; dieses Synzytiotoxin war für Tiere sehr toxisch. Die eklamptischen Erscheinungen wären demnach als Anaphylaxiesymptome aufzufassen, veranlaßt durch bei parenteraler Verdauung von Plazentarelementen entstehende Toxine.

Nach Abderhalden treten bei Einverleibung von artfremdem Eiweiß in die Blutbahn proteolytische Fermente auf, die dort das Eiweiß abzubauen vermögen. Der gleiche Vorgang spielt sich auch ab, wenn körpereigenes, aber blutfremdes Eiweiß in die Blutbahn gelangt. Dies ereignet sich während der ganzen Schwangerschaft durch Abstoßung von epithelialen Elementen der Plazentazotten in die mütterlichen Venen (Schmorl). Abderhalden machte die Wirkung dieser Schutzfermente der Beobachtung unmittelbar zugänglich durch die optische Methode und das Dialysierverfahren

und benutzte diese Methoden zum biologischen Nachweise der Schwangerschaft. Im Polarisationsapparate drehen Eiweißarten, so auch Plazentarpeptone, die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Läßt man das Serum eines mit der betreffenden Eiweißart immunisierten Tieres auf diese einwirken, so findet ein Abbau und damit eine Änderung der Drehung des polarisierten Lichtes statt. Das Serum schwangerer Individuen ändert nun die Drehung der Plazentarpeptone, weil es abbaut, das Serum Nichtschwangerer aber nicht oder nur in geringerem Grade. Die für die Praxis nicht immer bequeme Beobachtung mit dem Polarisationsapparat (Dreifelderapparat) ersetzt Abderhalden durch das Dialysierverfahren. In eine Dialysierhülse wird gekochtes Plazentareiweiß gebracht und das zu untersuchende Serum. Findet ein Abbau statt, so entstehen dialysable Eiweißspaltprodukte, welche die Wand des Dialysators passieren, so daß dann im Dialysatwasser die Eiweißreaktion (Biuretreaktion oder Ninhydrinprobe) auftritt. Auch der Heufieberanfall wurde von Weichardt als hervorgerufen durch Eiweißgifte charakterisiert, die aus Pollen durch ihr spezifisches Serum in Freiheit gesetzt werden. Wahrscheinlich sind auch die häufig beobachteten Idiosynkrasien des Menschen gegen Nahrungsmittel (Erdbeeren, Krebse u. a.) durch angeborene oder erworbene Anaphylaxie bedingt; es sind Antikörper vorhanden, die das Eiweiß des für den Empfindlichen schädlichen Stoffes rasch abbauen und giftige Stoffe erzeugen. Das Asthma wird jetzt gleichfalls für einen Zustand der Überempfindlichkeit erklärt.

Die Überempfindlichkeit gegen Jod wird nach Bruck u. a. als eine Art von Eiweißüberempfindlichkeit gegen Jodeiweiß aufgefaßt. Wir sahen bei Besprechung der Präzipitinreaktion, daß Eiweißkörper durch Behandlung mit Jod-, Nitro-, Diazo- u. a. Gruppen ihre Artspezifität verlieren, dagegen eine neue Spezifität gewinnen. Es können also, nachdem sie entsprechend verändert sind, auch körpereigene Eiweiße als Antigene wirken und zu Überempfindlichkeit führen. So konnten Schittenhelm und Ströbel durch Jodieren und Diazotieren arteigener Eiweiße Antigene erzeugen, die bei der gleichen Tierart spezifische Überempfindlichkeit erregten.

Die anaphylaktische Reaktion bei intravenöser Injektion des Meerschweinchens ist so spezifisch, daß sie nach Uhlenhuth u. a. auch zu diagnostischen Zwecken verwendet werden kann, nament-

lich zur forensischen Eiweißuntersuchung (Blut, Fleisch u. a.). Man braucht hierzu nur geringe Mengen des zu untersuchenden Materials. Meerschweinchen wird eine geringe Menge einer Aufschwemmung der verdächtigen Stelle (Blutflecken) in die Bauchhöhle gespritzt und 2—3 Wochen danach eine kleine Menge der in Frage kommenden Eiweißart (Menschen- bzw. Tierserum) intravenös eingespritzt. Eintretender Chok liefert den Nachweis. Die Reaktion ist in manchen Fällen brauchbar; so läßt sich Affen- und Menscheneiweiß unterscheiden. Doch ist nach Uhlenhuth meist die Präzipitation als einfacher und genauer vorzuziehen, für forensische Zwecke ist bis jetzt nur diese entscheidend. Dagegen ist die Reaktion in Fällen, wo die Präzipitinreaktion versagt, z. B. bei gekochtem Fleisch, von wissenschaftlichem Wert.

Auch das Bakterieneiweiß kann eine spezifische Überempfindlichkeit hervorrufen, wie zuerst Wolff-Eisner, dann Rosenau und Anderson, sowie Kraus und Doerr festgestellt haben. Meerschweinchen, die Bakterienfiltrate oder kleine Mengen von Bakterien einmal eingespritzt erhielten, waren drei Wochen darauf gegen die subkutane oder intravenöse Einspritzung großer Dosen stark überempfindlich, bekamen sofort nach der Injektion starke Dyspnöe und verendeten häufig nach 5—10 Minuten. Diese Bakterienanaphylaxie ist streng spezifisch; mit Typhusextrakten vorbehandelte Meerschweinchen reagieren nur auf die Reinjektion von Typhusextrakt, nicht auf die von Choleravibrionen und auch nicht von Paratyphusbazillen. Diese Bakterienanaphylaxie läßt sich gleichfalls passiv übertragen. Friedberger konnte aus Bakterien ein für Meerschweinchen akut wirkendes Gift, ein Bakterienanaphylatoxin dadurch herstellen, daß Bakterien 24 Stunden mit dem spezifischen Immunserum in Kontakt gelassen und dann die sorgfältig gewaschenen, von jedem Serumrest befreiten Bakterien mit frischem, normalem Meerschweinchenserum versetzt wurden. Nach 24 Stunden ist das Normalmeerschweinchenserum so giftig geworden, daß es, in Mengen von 2—4 ccm intravenös eingespritzt, artgleiche Tiere akut unter dem Symptomenbild der Anaphylaxie tötet. Schittenhelm und Weichardt ließen Tuberkelbazillen im Reagenzglase mit Serum verdauen und erhielten Gifte, welche auf im N-Gleichgewicht eingestellte Hunde charakteristisch wirkten.

Praktisch wichtig ist die Erscheinung der Eiweißanaphylaxie beim Menschen. Bei der Anwendung der meist von Pferden gewonnenen Heilsera werden häufig als Nachwirkung des Serums Krankheitserscheinungen der verschiedensten Art, insbesondere Urtikaria, Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen, Ödeme, Drüsenschwellungen, oft mit Fieber verbunden, beobachtet. Diese Nebenwirkungen, von v. Pirquet und Schick als Serumkrank-

heit bezeichnet, treten bei der erstmaligen Einspritzung meist nach einer Inkubationszeit von 8—10 Tagen auf und verschwinden wieder in einigen Tagen. Sie sind nicht dem Gehalt des Serums an spezifischen Schutzstoffen, sondern dem fremdartigen Serum als solchem zuzuschreiben, da sie auch bei Einspritzungen von normalem Pferdeserum beobachtet werden. Diese Serumkrankheit der Erstinjizierten scheint auf einer Idiosynkrasie oder angeborenen Serumanaphylaxie zu beruhen. Wird die Serumeinspritzung nach einer Zwischenzeit von mindestens 10—14 Tagen wiederholt, so treten diese Erscheinungen meist schneller, fast ohne jede Inkubation, und auch stärker auf. Dieser Zustand der Überempfindlichkeit, der beschleunigten oder sofortigen Reaktionsfähigkeit nach v. Pirquet, tritt etwa zehn Tage nach der ersten Einspritzung ein und erreicht zwischen der dritten und sechsten Woche seine Höhe. Wie bei der experimentellen Anaphylaxie genügen kleine Serummengen zum Entstehen der Erscheinungen. Unter Umständen können recht bedrohliche Zustände von Kollaps sofort nach der Einspritzung auftreten.

Die Serumkrankheit kommt zustande durch das beim Zusammentreffen von Serum und Antikörper erzeugte Gift. Bei einer wiederholten Einspritzung ist die Inkubationszeit kürzer, weil hier das Auftreten der Antikörper schneller erfolgt. Die veränderte Reaktionsfähigkeit des Körpers bezeichnet v. Pirquet als Allergie. Die Anaphylaxie und die Immunität wären dann unter sich gleichwertige, jedoch in ihrer Wirkung verschiedene Sonderfälle der Allergie. Nach v. Pirquet hat auch die anaphylaktische Reaktion den Zweck, einen Körper zu schützen; der Unterschied von der Immunität besteht jedoch darin, daß hier der Mechanismus der Reaktion an sich schützt, nicht aber das Produkt. Je früher eine eingedrungene Schädlichkeit wieder entfernt wird, um so weniger Zeit hat sie, im befallenen Organismus Schädigungen zu setzen. Nach diesem Autor ist die beschleunigte Reaktion bei Wiederimpfung von Kuhpockenlymphe als Überempfindlichkeitserscheinung aufzufassen. Ebenso die von ihm angegebene Entzündungsreaktion in der Haut Tuberkulöser bei intrakutaner Impfung mit Tuberkulin, die als Kutanreaktion zur Diagnose der Tuberkulose herangezogen wird (s. S. 131).

P. Bloch und R. Massini überimpften ein Hautstück eines

mit Trichophytie Vorbehandelten und dadurch Überempfindlichen auf ein zweites Individuum. Nachdem es eingeheilt war, zeigte es sich, daß dieses Hautstück bei der sonst nicht gegen Trichophytie überempfindlichen Person nach Impfung mit Trichophytin, dem keimfreien Filtrat von Trichophytonkulturen, Entzündungserscheinungen aufwies. Dies ist ein Beispiel einer rein zellulären Anaphylaxie.

Das Bild der Anaphylaxie ist demnach sehr vielgestaltig je nach der Tierart, dem Organ, an welchem der Überempfindlichkeitsprozeß vorwiegend zum Ausdruck kommt, der Art der Einverleibung der Anaphylaxiegifte (intravenös oder subkutan) und nach dem Überempfindlichkeit erzeugenden Antigen.

Schon ältere Forscher haben die Überempfindlichkeitserscheinungen und ihren Mechanismus richtig erkannt. Schittenhelm und Weichardt meinen, daß die in neueren Arbeiten viel zu weitgehende Betonung eines Spezialfalles der A., die intravenöse Meerschweincheninjektion, namentlich seitens Friedbergers, der den Beginn und die Gesetze der Anaphylaxieforschung danach beurteilen möchte, irreführend ist. Für die Praxis haben diese ausgedehnten Beschreibungen der akut tödlich wirkenden intravenösen Meerschweincheninjektionen die recht unangenehme Folgeerscheinung gehabt, daß seitens Fernerstehender eine vielfach unbegründete Scheu vor Heilseruminjektionen Platz griff. Auch die neuerliche Definition, daß Anaphylaktogene bei der ersten parenteralen Injektion ungiftig sein müßten, ist einseitig. Gerade im Anfang nur wenig und langsamer wirkende giftige Eiweißsubstanzen werden durch den anaphylaktischen Antikörper im Serum der behandelten Tiere zu heftig wirkenden Giften.

Beim Menschen wurden bis jetzt verhältnismäßig selten schwere Erscheinungen der Anaphylaxie beobachtet, selbst bei intravenösen Einspritzungen, vielleicht deshalb, weil meist die zweite Serumeinspritzung kurz nach der ersten ausgeführt wird und daher noch in die Inkubationszeit (zehn Tage) hineinfällt, und weil der Mensch im Verhältnis zu seinem Körpergewicht nur kleine Serummengen erhält. Ein 70 kg schwerer Mensch müßte etwa 450 ccm Serum auf einmal eingespritzt erhalten, wenn ein 300 g schweres Meerschweinchen 2 ccm intraperitoneal erhält. Abgelagertes Serum ist ungefährlicher als frisches; die im Handel befindlichen Sera sind stets mehrere Monate abgelagert. Ist nach längerem Zwischenraum eine wiederholte Einspritzung notwendig, so wird man hochwertiges Serum wegen der geringeren Menge, die bei dessen Verwendung nötig ist, gebrauchen, in der Regel subkutan, nicht intravenös einspritzen und die Injektion ganz langsam vornehmen. Oder man

gibt erst eine kleine Menge des zu injizierenden Serums und macht so das Individuum antianaphylaktisch. Einige Stunden nachher wird dann die Hauptdosis reaktionslos vertragen. Jedenfalls sind beim Menschen die Reaktionserscheinungen ungefährlicher als beim Meerschweinchen, und nach den seitherigen Erfahrungen kann unbedenklich trotz vorangegangener Serumeinspritzung auch in den späteren Stadien weiterhin Serum angewendet werden. Zweckmäßig wäre es, wenn zu den späteren Einspritzungen jedesmal Serum einer anderen Tierart verwendet werden könnte. So wird neuerdings, um die Gefahr der Anaphylaxie bei späteren Heilseruminjektionen ganz auszuschalten, für prophylaktische Einspritzungen von verschiedenen Serumfabriken Serum immunisierter Rinder geliefert (s. Diphtherieserum).

III. Schutzimpfung.

(Künstliche Immunisierung.)

Die künstliche Immunisierung kann in einer nicht spezifischen, künstlichen Steigerung der Widerstandskraft bestehen, wodurch die verschiedenartigsten Krankheiten beeinflußt werden; weit wichtiger ist aber die spezifische Schutzimpfung gegenüber einer einzelnen bestimmten Infektionskrankheit.

A. Künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz.

Wie wir gesehen haben, beruht die natürliche Bakterienresistenz auf einer Reihe von Schutzeinrichtungen (Phagozyten, Alexine, Lysine, Opsonine, Tropine u. a.). Das normale Serum ist der Sammelplatz einer großen Anzahl dieser Antikörper. Da die Leukozyten primär oder sekundär bei der Resistenz eine Rolle spielen, hat man eine Vermehrung der natürlichen Widerstandskraft bei Tieren dadurch herzustellen gesucht, daß man künstlich eine stärkere Leukozytose hervorruft. Durch Einspritzung von Spermin, Hefenuklein, Pilokarpin u. a. konnten Kaninchen vor einer gleichzeitigen Pneumokokkeninfektion geschützt werden. Auch die Einspritzung abgetöteter oder lebender nicht krankheitserregender Bakterien wurde zur Resistenzerhöhung versucht. Emmerich benutzte Erysipelkokken mit Erfolg gegen Milzbrand, und es läßt sich so vielleicht die oft gemachte Beobachtung erklären, daß ein Erysipel andere schon bestehende Infektionskrankheiten zur Heilung oder Besserung bringen kann. Auch Milzbrandinfektionen werden bei Tieren mit andersartigen, nicht oder wenig pathogenen Bakterien (B. prodigiosus, B. pyocyaneus u. a.) günstig beeinflußt.

Durch Einspritzung verschiedener Stoffe (Nukleinsäure, Blutserum, Bouillon, Harn, Kochsalzlösung) läßt sich nach Issaeff bei Tieren ein vorübergehender nichtspezifischer Schutz gegen verschiedene Bakterien hervorrufen. Alle diese Stoffe zeigen die gemeinsame Eigenschaft, eine örtliche, im Peritoneum sich ab-

spielende, oder auch eine allgemeine Leukozytose zu erzeugen; die Widerstandsfähigkeit nimmt in demselben Maßstab ab, wie die Zellreaktion des Körpers zur Norm zurückkehrt. v. Mikulicz beobachtete auch einige Zeit nach der Infektion noch günstige Erfolge von intraperitonealen Einspritzungen solcher Stoffe, namentlich 2%iger Nukleinsäure, und verwendete diese Lösung daher auch beim Menschen zur Resistenzvermehrung des Peritoneums bei Magen- und Darmperforationen mit günstigem Erfolg; ebenso bewährte sich die Auswaschung der Bauchhöhle mit physiologischer Kochsalzlösung, von der ein Teil in der Bauchhöhle zurückbleibt. Nach R. Pfeiffer beruht diese vermehrte Widerstandskraft auf einem stärkeren, durch die Entzündung bedingten Zustrom von Körpersäften und somit von Schutzstoffen, und zwar von Ambozeptoren und Komplementen nach dem Peritoneum. Von dieser nichtspezifischen vorübergehenden Resistenzvermehrung ist die spezifische Immunität streng zu unterscheiden, welche sich durch das Vorhandensein der spezifisch bakteriziden Substanzen im Blute der immunisierten Tiere auszeichnet und noch nach 3—4 Monaten deutliche schützende Wirkungen zeigt.

Eine andere künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz kann man nach Fodor durch Änderung des Alkaleszenzgehaltes des Blutes hervorrufen. Künstlich alkalisierte Versuchstiere widerstanden einer Infektion mit Milzbrandbazillen kräftiger als nicht mit Alkali behandelte. Durch Darreichung von Alkalien, z. B. Natriumkarbonat, ließ sich die Alkaleszenz und damit die Widerstandsfähigkeit des Körpers künstlich steigern. Kurt Müller beobachtete eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Ratten gegen Milzbrand bei subkutaner Zufuhr von Salz (Fleischextrakt).

Ferner kommen für die künstliche Steigerung der Resistenz solche Mittel in Betracht, welche eine stärkere Blutversorgung und Blutzufuhr einzelner Körperteile hervorrufen, wie die venöse Stauungshyperämie nach Bier. Wie Nötzel zeigte, widerstehen Kaninchen, bei denen man am Ohr oder an einer Extremität durch Umschnürung Stauungshyperämie erzeugt, nach Lösen der Umschnürung einer Milzbrandimpfung im Bereich des abgeschnürten Gliedes. In dem Transsudat, das alle Gewebsmaschen reichlich erfüllt, sind die eingespritzten Milzbrandbazillen bereits nach 24 Stunden mikroskopisch und kulturell nicht mehr nachweisbar.

Endlich können natürlich alle Besserungen des allgemeinen körperlichen Zustandes eine Vermehrung der Resistenz herbeiführen. Wie wir gesehen haben, verringert sich die Widerstandskraft durch allerlei schädliche Einflüsse, wie Hunger, Blutentziehungen, künstlichen Diabetes, Störungen der Wärmeregulierung u. a. Durch alle Besserungen in hygienischer und sozialer Beziehung wird also auch die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionskrankheiten vermehrt werden. P. Th. Müller hat an Tieren den Einfluß von Änderungen des normalen Stoffwechselgetriebes auf die Erzeugung von Schutzstoffen untersucht und hierzu die Agglutinine benutzt. Da die Verhältnisse bei den anderen Schutzstoffen des Körpers ähnliche sind, so haben die Versuche wohl allgemeinere Geltung. Nahrungsentziehung beeinflußte die Bildung der Agglutinine sehr wesentlich, doch war dies nach der Art der Bakterien verschieden, bei den einen trat Vermehrung, bei den anderen Verminderung ein. Phloridzin oder Alkohol riefen stark verminderte, Einspritzung von zimtsaurem Natrium (Hetol) stark vermehrte Erzeugung von Agglutininen hervor, wahrscheinlich üben derartige leukozytoseerregenden Stoffe, wie die Zimtsäure, einen Reiz auf die blutbereitenden Organe und damit auch auf die Produktion der in diesen Organen gebildeten Schutzstoffe aus. Nach Friedberger steigert einmalige Verabreichung von zwar berauschenden, aber noch nicht hochgradig giftig wirkenden Alkoholdosen die Produktion der Antikörper, bei den chronisch vergifteten Tieren tritt dagegen Verminderung ein. Bei den Versuchen von C. Fraenkel zeigten sich die mit einer einmaligen Gabe von Alkohol versehenen Tiere um 5—10mal widerstandsfähiger als die mit diesem Mittel dauernd behandelten. Auch durch kleine Aderlässe wird die Immunkörperbildung gesteigert. Diese Beobachtungen geben vielleicht eine Erklärung für die oft festgestellte günstige Wirkung von dreisten Alkoholgaben und Aderlässen auf den Verlauf von gewissen Infektionskrankheiten des Menschen. Nach Trommsdorff begünstigen auch kurz dauernde Muskelanstrengungen die Antikörperbildung (s. Proteinkörpertherapie S. 128).

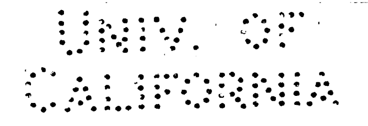
Praktisch wichtiger als diese künstliche Resistenzsteigerung ist die spezifische Immunisierung gegenüber einer einzelnen Infektionskrankheit, die eigentliche Schutzimpfung.

B. Künstliche spezifische Immunisierung.

Nach Ehrlich unterscheiden wir zwei Hauptarten der künstlichen spezifischen Immunisierung, die aktive und die passive. Unter aktiver Immunisierung versteht man diejenige Veränderung im Organismus, die wir durch Einverleibung der Bakterien oder ihrer Produkte hervorrufen und die sich alsdann in der Produktion der spezifischen Schutzstoffe im Körper des Geimpften selbst kundgibt. Die Immunisierung ist also eine mittelbare. Nach jeder Einverleibung macht der Körper eine Reaktion durch, die der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ist, und dabei erfolgt die Bildung der Schutzstoffe. Wo eine solche Reaktion nicht erfolgt, tritt auch kein sicherer Impfschutz ein. Bei ganz unempfindlichen Tieren bildet sich kein Antitoxin, es entsteht keine Reaktion der Körperzellen, weil diese die Giftstoffe nicht binden. Es handelt sich also um eine durch den Immunisierungsvorgang hervorgerufene Umstimmung gewisser Zellkomplexe des Tieres, welche alsdann die Schutzstoffe aktiv produzieren. Die erhöhte Zelltätigkeit wird ausgelöst durch Reize, wie sie von den einverleibten Krankheitserregern ausgehen. Da der Körper selbst diese Stoffe bilden muß, so vergeht bis zum Eintritt der Immunität immer eine gewisse Zeit (5—10 Tage), während der meist eine erhöhte Empfänglichkeit (negative Phase) besteht. Als Beweis für das nicht allseitig anerkannte Vorhandensein einer negativen Phase können Versuche von Seiffert gelten, der bei gegen Mäusetyphus aktiv immunisierten Mäusen eine negative Phase bei einem dem natürlichen möglichst nahekommenden Infektionsmodus nachweisen konnte. Der aktive Impfschutz hält verhältnismäßig lange Zeit, jedenfalls viele Monate an, da die gebildeten Schutzstoffe in den Gewebselementen haften und der Organismus die Bereitung seiner Schutzstoffe gelernt hat. Unter Umständen können die Schutzkörper aus dem Blute verschwinden, ohne daß die Tiere ihre Schutzkraft verlieren. Nach Kolle können wir diesen Zustand, der nach Ablauf des spezifischen Reizes zurückbleibt, erklären als eine erworbene, latente Fähigkeit gewisser Zellen, auf den spezifischen kleinsten Reiz sofort in maximaler Weise spezifisch zu reagieren, viel stärker, als es der normale Organismus imstande ist. Ein Organismus, der einmal unter dem Einfluß eines Infektionsstoffes gestanden und auf diesen

spezifisch reagiert hat, sezerniert bei einer erneuten Infektion sehr viel rascher und schon auf viel geringere Quantitäten des Infektionsstoffes hin die spezifischen Stoffe. Dies zeigt folgender Versuch von v. Wassermann und Cole. Kaninchen, welche früher mit lebenden Typhusbazillen vorbehandelt waren, wurden längere Zeit in Ruhe gelassen, bis die Agglutinine wieder völlig aus dem Blute verschwunden waren. Wurde diesen Tieren nunmehr eine Dosis Typhuskultur, die bei normalen, nicht vorbehandelten Tieren keine Veränderung im Serum hervorrief ($^1/_{400}$ Öse), eingespritzt, so trat eine sehr rasche und starke Produktion von Agglutininen auf. Ähnliche Beobachtungen hatte auch v. Dungern mit Präzipitinen gemacht; bei Kaninchen, die mit Majaplasma früher vorbehandelt waren, aber keine Präzipitine im Serum mehr enthielten, erschienen bei erneuter Immunisierung die Präzipitine im Serum viel rascher und reichlicher als bei nicht vorbehandelten. Das immunisierte Tier zeigt also große Empfindlichkeit, und die Organe haben nach Überstehen einer Infektion die Fähigkeit beibehalten, bei neu eintretender Infektionsgefahr diese Stoffe viel leichter abzugeben als vorher. Die Körperzellen haben also eine gesteigerte spezifische Erregbarkeit auf den „toxischen Reiz“ und eine vermehrte Bindungsfähigkeit erworben. Eine derartige rasche Bildung von Schutzstoffen läßt sich bei immunisierten Tieren auch durch nichtspezifische Reize, z. B. Einspritzung von Hetol (Dieudonné), kurz dauernde intensive Erhitzung, Biersche Stauung (v. Leube) erzielen. Auch bei der aktiven Immunisierung von Menschen wurden derartige Beobachtungen von Shiga gemacht. Während 0,5 ccm eines Typhusimpfstoffes bei normalen Menschen in acht Tagen nur geringe Agglutininmengen (1:80) im Serum erzeugten, erreichte das Serum von Shiga, welcher zwölf Jahre zuvor Typhus durchgemacht hatte, durch die Einspritzung von 0,25 ccm, also der Hälfte des Impfstoffes, in acht Tagen einen Agglutinationstiter von 1:640; ebenso war der Unterschied in der Höhe der bakteriolytischen Substanzen.

Das Verfahren der aktiven Immunisierung wird auch bei bereits bestehenden Krankheiten angewendet, um dem erkrankten Organismus erhöhte spezifische Schutzstoffe gegenüber den eingedrungenen Infektionserregern zu verschaffen. Auf diesem Grundsatz der Vakzine- oder Bakteriotherapie beruht die Tollwutimpfung,



die Behandlung der Tuberkulösen mit Tuberkulin und die von Wright eingeführte Vakzinebehandlung von Infektionen mit Staphylokokken und anderen Bakterien.

Unter passiver Immunisierung verstehen wir die Immunisierung mit dem Blutserum eines vorher aktiv immunisierten Tieres, z. B. Diphtherieserum. Der Schutz tritt sofort nach der Serumeinspritzung ein, ohne krankmachend zu wirken, da die Schutzstoffe fertig gebildet einverleibt werden. Die Immunität ist eine unmittelbare. In der Praxis wird die passive Schutzimpfung angewendet, um ein Individuum gegen eine sofort drohende Infektionsgefahr zu schützen, z. B. bei Diphtherie in Schulen oder Familien. Wenn aber der Schutz ein länger dauernder sein soll, ist aktive Immunisierung nötig. Solange nämlich das Serum in dem Blute des damit geimpften Organismus kreist, ist derselbe geschützt (hämatogene Immunität); sobald aber die im Serum enthaltenen Schutzstoffe ausgeschieden sind, verschwindet auch die Immunität. Der Schutz dauert daher im Gegensatz zur aktiven Immunisierung nur verhältnismäßig kurze Zeit. Bei der Verwendung von Blutserum anderer Tierarten (Pferdeserum beim Menschen) ist der Schutz ein ganz kurzer (10—14 Tage), da dabei dem Körper fremdartige Substanzen zugeführt werden, die bald wieder ausgeschieden oder auch im Körper gebunden werden. Dagegen ist die Schutzwirkung bei Verwendung von Serum von Individuen derselben Art (z. B. von Pferden gewonnenes Tetanusserum bei Pferden) eine beträchtlich längere, aber immerhin noch kürzer als bei der aktiven Immunisierung.

Neben diesen beiden Arten der Immunität müssen wir nach v. Wassermann noch als dritte Art die histogene oder örtliche Gewebsimmunität unterscheiden. Diese beruht darauf, daß das Gewebe, welches längere Zeit der Sitz von Infektionserregern war, durch die Lebenstätigkeit der dort eine Zeitlang angesiedelt gewesenen Bakterien oder deren Stoffe eine derartige Umstimmung erfährt, daß es nun für diese Bakterien unempfänglich und unangreifbar wird. So ist das Darmepithel eines Menschen, das vorher für Typhusbazillen empfänglich war, d. h. ihr Eindringen gestattete, nach dem Ablauf der typhösen Infektion so verändert, daß die Bazillen nicht mehr durch das Epithel eindringen, sondern nur im Darmlumen schmarotzend vegetieren. Ein solcher Mensch ist

also dadurch gegenüber dem Typhus immun geworden, weil er über eine örtliche Immunität derjenigen Gewebsbestandteile verfügt, welche die Eingangspforte für die Typhusinfektion bilden. Ob es sich dabei um eine örtliche Antikörperbildung oder eine Umstimmung der Zellen handelt, läßt sich noch nicht sagen.

Auch bei der spezifischen Immunisierung, sowohl der aktiven wie der passiven, müssen wir eine Immunität gegen die Toxine (Giftimmunität) oder gegen die Bakterien selbst (Bakterienimmunität) unterscheiden. Im ersteren Falle sind die mit Gift vorbehandelten Tiere für eine gewisse Zeit gegen die Gifte geschützt, aber nicht gegen die das Gift bildenden Bakterien (Diphtherie- und Tetanusbazillen). Ein Mensch, der gegen Diphtherie immun ist, bleibt, wenn er von neuem mit Diphtheriebazillen infiziert wird, gesund, trotzdem in seiner Mundhöhle Diphtheriebazillen vorhanden sind und hier ihr Gift erzeugen, da dieses Gift in seinem Körper durch die im Blute vorhandenen Antitoxine unschädlich gemacht wird. Die künstliche Bakterienimmunität (Cholera, Typhus) ist dagegen gegen die Bakterienkörper gerichtet; die Bakterien werden durch die im bakteriziden Serum enthaltenen Lysine aufgelöst und zerstört. Bei dieser Auflösung der Bakterienzelle kann aber das im Zelleib enthaltene Toxin frei werden und so den Körper vergiften, so daß der Organismus zugrunde geht, trotzdem oder vielmehr weil bakterizides Serum eingespritzt wurde. Eine Entgiftung ist nach R. Pfeiffer und Bessau nur so möglich, daß der Abbau zu ungiftigen Produkten stattfindet. Das Ideal einer Immunisierung wäre es, wenn das Serum neben der bakteriziden Wirkung auch eine antitoxische besäße, also die Bakterienleiber zerstören und die dabei frei werdenden Gifte gleichzeitig unwirksam machen könnte.

Der Zustand der erworbenen Immunität, der aktiven wie der passiven, äußert sich meist nur nach ganz bestimmter Richtung und gegenüber einem wohl charakterisierten Infektionsmodus. Tiere, die durch langdauernde Vorbehandlung einen sehr hochgradigen Impfschutz erlangt haben, sind damit nun etwa keineswegs unter allen Umständen unempfänglich geworden, sie können vielmehr bei veränderter Einverleibung des Krankheitsstoffes durch verhältnismäßig geringe Virusmengen, ebenso wie normale Tiere, getötet werden. So sind tetanusimmune Kaninchen zwar gegen die subkutane Infektion mit virulentem Material sicher geschützt, gehen

aber dennoch bei unmittelbarer intrazerebraler Verimpfung des Infektionsstoffes leicht an Tetanus zugrunde (Roux und Borrel). Der künstliche Impfschutz ist also häufig nur regionär, so daß die Immunisierung gegenüber einer intravenösen oder stomachalen Infektion erhebliche Schwierigkeiten bereitet. So kann bei der Choleraimmunität der Meerschweinchen selbst eine ungewöhnlich starke aktive Immunität wenig gegen eine Darminfektion ausrichten. Das Pasteursche Impfverfahren gegen Milzbrand bietet einen ziemlich sicheren Schutz gegen die kutane Milzbrandinfektion, läßt aber beim Fütterungsmilzbrand, gegenüber der Sporeninfektion vom Darmkanal aus, oft im Stich. Loeffler konnte Mäuse nach Vorbehandlung ihres Darmes durch Verfütterung abgetöteter Mäusetyphuskulturen gegen die Einführung großer Mengen virulenter Mäusetyphusbazillen schützen. Calmette immunisierte, von dem Gedanken ausgehend, daß die Eingangspforte der Tuberkulose hauptsächlich der Darm ist, Kälber durch Verfütterung abgetöteter Tuberkelbazillen gegen eine spätere Einverleibung von virulenten Perlsuchtbazillen.

Für die spezifische Immunisierung gibt es eine große Reihe von Verfahren, die sich folgendermaßen einteilen lassen:

I. Aktive Immunisierung.
   1. Schutzimpfung mit lebenden vollvirulenten Krankheitserregern.
   2. Schutzimpfung mit lebenden künstlich abgeschwächten Krankheitserregern.
   3. Schutzimpfung mit abgetöteten Krankheitserregern.
   4. Schutzimpfung mit Bakterienextrakten.
   5. Schutzimpfung mit Stoffwechselprodukten (Toxinen) der spezifischen Bakterien.

II. Passive Immunisierung.
   Immunisierung durch Übertragung von Serum hochimmunisierter Tiere.

III. Kombination der aktiven und passiven Immunisierung (Simultanimmunisierung).

Die verschiedenen aktiven Immunisierungsmethoden sind keineswegs gleichwertig; dasjenige Verfahren ist das beste, welches gefahrlos, einfach und dabei sicher in der Wirkung ist. Dies wird um so vollkommener erreicht, je genauer man den Impfstoff dosieren

kann. Am wenigsten steht dies in unserer Macht bei Anwendung der lebenden Krankheitserreger, weil wir ihre Wachstumsverhältnisse nie vollständig sicher beherrschen können. Besser gelingt es bei den abgeschwächten lebenden und bei den abgetöteten Bakterien, am besten bei den Bakterienextrakten und namentlich den Stoffwechselprodukten, die als lösliche chemische Stoffe sich leicht und genau bemessen lassen.

I. Aktive Immunisierung.

1. Schutzimpfung mit lebenden virulenten Krankheitserregern.

Schon seit Jahrhunderten hatte man bei den Pocken einen künstlichen Impfschutz dadurch erreicht, daß man den Bläscheninhalt von leichten Fällen in angetrocknetem Zustande durch Einreiben oder Einimpfen auf Gesunde übertrug, wobei die Erkrankung in der Regel leicht verlief; doch kamen auch Todesfälle vor. Diese Methode der Variolation wurde im Jahre 1721 nach England verpflanzt und gewann dort, sowie bald auch in Deutschland und anderen Ländern, zahlreiche Anhänger. Das Verfahren verlieh Impfschutz, doch war es nicht ungefährlich; die Verbreitung der Blattern wurde sogar befördert, da jeder Geimpfte eine gefährliche Ansteckungsquelle für seine Umgebung bildete. Das Verfahren wurde daher wieder verlassen, allerdings erst ganz seit dem Bekanntwerden der Jennerschen Vakzination.

Später ist mit noch weniger günstigem Erfolge die kutane Impfung des Syphiliskontagiums — Syphilisation — versucht worden.

Die manchmal beobachtete günstigere Wirkung dieser künstlichen Einimpfungen gegenüber der natürlichen Ansteckung erklärt sich dadurch, daß die Krankheitserreger an der gewählten Impfstelle ungünstigere Wucherungsverhältnisse finden als auf den gewöhnlich betroffenen Schleimhäuten, und daß dadurch dem Körper besser Gelegenheit gegeben ist, sich durch Bildung von Schutzstoffen gegen die Krankheitserreger zu wehren.

Weit besseren Erfolg hat man bei solchen Krankheitserregern zu erwarten, die subkutan überhaupt nicht wuchern und von da keine Allgemeinerkrankung des Körpers zuwege bringen, wie bei Cholerabakterien. Der erste, der sich mit solchen Immunisierungsversuchen beschäftigte, war der Spanier Ferran, und er hat das

Verdienst, zuerst die Immunisierungsmöglichkeit bei Cholera nachgewiesen zu haben. Ferran hatte Meerschweinchen mit Kulturen behandelt, welche aus Choleraentleerungen stammten und in Bouillon gewachsen waren. Erholten sich die Tiere von dem Eingriff der Einspritzungen, so widerstanden sie bald darauf selbst tödlichen Dosen der lebenden Cholerakulturen. Beim Menschen wurden zunächst acht Tropfen einer mit Galle versetzten Cholerabouillonkultur eingespritzt; nach 6—8 Tagen 0,5 ccm und nach weiteren acht Tagen ebensoviel. Hierbei zeigte sich, daß die subkutane Einführung der Choleravibrionen niemals zu spezifischen Krankheitserscheinungen führt; es traten nur leichte vorübergehende Krankheitserscheinungen (Fieber, Mattigkeit, örtliche Entzündung an der Injektionsstelle) auf. Die Cholerabakterien gehen im Unterhautzellgewebe des Körpers zugrunde, ohne eine Infektion des Körpers herbeizuführen. Die Impfung wurde an 25000 Menschen ausgeführt; das Ergebnis ließ sich aber nicht übersehen, da keine richtige Statistik angelegt wurde. Ausgedehnte Impfungen mit lebenden Cholerabakterien wurden von Haffkine in Indien durchgeführt. Unter dem Einfluß der Einverleibung von lebenden Cholerakulturen kommt es zur Bildung der Bakteriolysine und Agglutinine; die Untersuchung des Blutserums solcher geimpfter Personen ergibt das Vorhandensein derselben Schutzstoffe wie im Serum von Menschen, die die betreffende Krankheit durchgemacht haben. Da aber die gleiche Wirkung von R. Pfeiffer und Kolle auch nach der Einimpfung frisch abgetöteter Kulturen beobachtet wurde, nimmt man in der Praxis jetzt gewöhnlich abgetötetes Material oder läßt wenigstens eine solche Impfung der Verwendung von lebender Kultur vorangehen.

Hierher gehört auch die in der Praxis verwendete Schutzimpfung gegen die Lungenseuche des Rindes. Die Impfung erfolgt durch subkutane Einspritzung von Lymphe oder Gewebssaft aus der Lunge eines soeben getöteten lungenseuchekranken Rindes am Schwanzende der Tiere. In dem straffen Bindegewebe dieser Impfstelle sind anscheinend schlechtere Wachstumsbedingungen für den Erreger gegeben als an anderen Stellen, und es kann daher hier zur zeitigen Bildung von Schutzkörpern kommen; derartig behandelte Tiere bekommen starke, 1—2 Jahre anhaltende Immunität. Doch ist die Wirkung bei dem ungleichmäßigen zur Verfügung

stehenden Impfstoffe nicht immer sicher; außerdem besteht die Gefahr der Verbreitung durch die geimpften Tiere. Nachdem es Nocard und Roux gelungen war, die Erreger der Lungenseuche zu züchten, werden auch Reinkulturen dieses Bakteriums zur Impfung verwendet; damit hat man den Vorteil, daß das Impfmaterial leicht in großen Mengen und ohne Verunreinigung gewonnen werden kann.

P. H. Roemer stellte Versuche über eine künstliche Immunität gegen Tuberkulose bei Meerschweinchen und Schafen an. Schon R. Koch hatte beobachtet, daß ein tuberkulöses Meerschweinchen auf eine erneute Infektion mit Tuberkelbazillen anders reagiert als ein normales Tier. An der Impfstelle tritt bei solcher Reinfektion eine sofortige lebhafte Reaktion ein, die schließlich zu einer örtlichen Nekrose mit nachfolgender vollständiger Ausheilung führt. Roemer zeigte in ausgedehnten, an einer Reihe von Tierarten (Meerschweinchen, Rinder, Schafe, Affen u. a.) ausgeführten Versuchen, daß durch Impfungen mit kleinen Mengen von Tuberkelbazillen die geimpften Tiere eine erhebliche Widerstandsfähigkeit gegen eine nachfolgende Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen zeigten. Eine schwache Tuberkuloseinfektion verleiht demnach Schutz gegen eine spätere Reinfektion. Auch für den Menschen trifft dies nach Roemer zu, so daß alle Menschen, die einmal eine Tuberkuloseinfektion überstanden haben, einen wenigstens verhältnismäßigen Schutz gegen spätere Neuinfektionen genießen, der ein vollständiger ist, solange nicht massive Infektionen erfolgen. Massive Reinfektionen vermögen diesen Schutz zu durchbrechen; aber auch dann unterscheiden sie sich von massiven Erstinfektionen durch den Verlauf. Während solche Erstinfektionen das Bild einer akuten Miliartuberkulose bieten, entwickelt sich bei den Reinfektionen ein chronisch verlaufendes Krankheitsbild, bedingt durch den Kampf, den der Körper mit seinen erworbenen Schutzmitteln gegen die neu eingedrungenen Keime führt.

Die Schutzimpfung gegen Rinderpest nach R. Koch mit der Galle von an Rinderpest gestorbenen Tieren ist eine aktive Immunisierung mit lebenden Infektionserregern, da in der Galle dieser Tiere virulente Infektionserreger enthalten sind. Ferner gehört hierher die Schutzimpfung gegen Texasfieber, dessen Erreger eine Protozoenart, das Pirosoma bigeminum, ist. Nach Kolle wird

zur Schutzimpfung das Blut von Tieren entnommen, welche einen Anfall der Krankheit überstanden haben. Bei dem Küstenfieber der Rinder, einer der verheerendsten Viehseuchen Südafrikas, das eine dem Texasfieber ähnliche Blutkrankheit darstellt, ist von R. Koch eine auf ähnlichen Grundsätzen beruhende Schutzimpfung empfohlen worden. Von der Krankheit genesene Tiere besitzen Immunität und behalten diese dauernd, solange sie in verseuchten Gegenden bleiben. Solche „gesalzene" Tiere beherbergen die Parasiten in ihrem Blute und sind daher eine ständige Ansteckungsquelle für gesunde Tiere. Durch mehrmalige Einspritzung von Blut kranker Tiere kann man bei gesunden eine milde Form der Krankheit hervorrufen, die eine Immunität gegen die natürliche Ansteckung verleiht.

Auch beim Krebs wurden von Ehrlich, Jensen, Bashford u. a. Immunisierungsversuche gemacht. Mäuse, die mit avirulentem Krebsmaterial geimpft waren, zeigten sich bei der Nachimpfung mit vollvirulentem Material immun. Diese Immunität tritt rasch, schon nach 7—14 Tagen ein und hält wochen- und monatelang an. Eine ähnliche Schutzwirkung läßt sich auch durch Verimpfung von embryonalen Zellen, ferner von normalem Gewebe erzielen, so daß es sich mehr um eine erhöhte allgemeine Resistenz als um eine spezifische Schutzwirkung handelt. Nach Ehrlich wirkt die Immunität gegen Karzinom auch gegenüber Sarkom und Chondrom und umgekehrt (Panimmunität).

2. Schutzimpfung mit lebenden künstlich abgeschwächten Krankheitserregern.

Eine Reihe dieser Verfahren verdanken wir Pasteur, welcher offenbar von der Jennerschen Entdeckung der künstlichen Erzeugung von Immunität gegen Blattern ausgehend zum ersten Male Schutzimpfungsversuche mit künstlich abgeschwächten Bakterien machte. Nach Pasteur werden derartige abgeschwächte lebende Infektionsstoffe als Vakzins[1]) bezeichnet.

Die Abschwächung kann durch folgende Mittel erfolgen:

a) Durch hohe Temperaturen, wodurch die Bakterien an Virulenz einbüßen (Milzbrand, Rauschbrand, Pest).

---

[1]) Dieser Ausdruck paßt streng genommen nur für den vom Rinde entnommenen Schutzblatternimpfstoff.



b) Mittels der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere (Schutzpockenimpfung durch Kuhpocken, Schweinerotlaufbazillen durch den Kaninchenkörper, Rindertuberkulose).
c) Durch Eintrocknung (Wutimpfung).
d) Durch Zusatz von Chemikalien (Karbolsäure, Kaliumbichromat zu Milzbrandkulturen, Glyzerin).
e) Durch eine Reihe physikalischer Einwirkungen (Sonnenlicht, hoher Luftdruck, Elektrizität u. a.).

Praktisch verwendet werden nur die drei ersten Methoden.

a) Abschwächung durch hohe Temperaturen.

Milzbrand. Toussaint war der erste, welcher (1880) Schutzimpfungen gegen Milzbrand in der Art ausführte, daß er defibriniertes Milzbrandblut 10—15 Minuten lang auf 55° C erwärmte und es dann unmittelbar als Impfstoff benutzte. Pasteur stellte einen Impfstoff durch Züchtung der Milzbrandbazillen bei hoher Temperatur (42—43°) her, wodurch eine Abschwächung der Virulenz dieser Bazillen erfolgt, und zwar um so stärker, je länger die Bazillen bei dieser Temperatur gehalten werden. Die Schutzimpfung wird dann mit den 24 Tage bei 42,5° gehaltenen Kulturen (I. Vakzin) begonnen und 10—14 Tage darauf mit den 12 Tage bei dieser Temperatur gezüchteten (II. Vakzin) fortgesetzt und vollendet. Das erste Vakzin tötet Mäuse, aber nicht mehr regelmäßig Meerschweinchen, das zweite tötet Meerschweinchen, aber nicht sicher Kaninchen. Die Immunität der Tiere entwickelt sich im Anschluß an die Impfung etwa in 15 Tagen. Der Impfschutz dauert meist ein Jahr, weshalb die Impfung alljährlich wiederholt werden muß. Die Milzbrandimpfung wurde in sehr großem Maßstabe an Rindern und Schafen ausgeführt. Die Impfverluste sind mäßig (bei Rindern etwa 1 ‰), doch kommen manchmal auch beträchtliche Verluste vor. Die Impfung wird daher hauptsächlich bei Rindern und in besonders gefährdeten Gegenden (Milzbranddistrikten) vorgenommen.

Rauschbrand. Arloing, Cornevin und Thomas erhitzten zu Schutzimpfungszwecken das getrocknete und pulverisierte Muskelgewebe der an Rauschbrand eingegangenen Tiere sechs Stunden lang teils auf 103° C, teils auf 90°, wodurch das ursprünglich sehr infektiöse Material verschieden stark abgeschwächt

wird. Ähnlich wie bei dem Pasteurschen Verfahren erfolgt auch hier die Impfung erst mit dem schwächeren, dann mit dem stärkeren Vakzin. Nach dieser Methode wurden zahlreiche Impfungen mit gutem Erfolge gemacht, und zweifellos wird dadurch die Sterblichkeitsziffer des Rauschbrandes ganz erheblich herabgesetzt. In dem Zeitraum von 1884—1896 betrug die Sterblichkeitsziffer bei 400000 geimpften Tieren nur 1 auf 1000. Kitt benutzte als Impfstoff getrocknetes Rauschbrandfleisch, das 5—6 Stunden in strömendem Wasserdampf erhitzt ist. In kleinen Mengen eingeimpft verursacht es leicht febrile und immunisierende Reaktion. Die Impfungen lieferten größtenteils zufriedenstellende Ergebnisse. Ferner wurde von Kitt, sowie von Leclainche und Vallée gezeigt, daß auch mit auf 70° erhitzten Reinkulturen der Rauschbrandbazillen eine erfolgreiche Impfung möglich ist. Man kann die Tiere mit vollvirulentem Material nachimpfen, ohne daß eine Erkrankung eintritt. In der Praxis haben sich von Foth hergestellte Trockenimpfstoffe sehr bewährt. Es kommt eine sporenreiche abgeschwächte Type A und eine nicht abgeschwächte sporenarme Type F zur Verwendung.

Pest. Nach Kolle und Strong läßt sich die Virulenz der Pestbazillen durch zwei- bis dreimonatige Züchtung in Bouillon mit 0,5—5% Alkoholzusatz bei einer Temperatur von 41—43° C um das Tausendfache herabdrücken, so daß selbst eine bis zwei ganze Agarkulturen Meerschweinchen nicht mehr töten. Nachdem die Unschädlichkeit dieser Kultur an Affen geprüft war, wurden in Manila Impfungen mit einer ganzen Agarkultur an Menschen ausgeführt, ohne daß Schädigungen dabei beobachtet wurden; die Reaktionen waren verhältnismäßig gering.

b) Abschwächung mittels der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere.

Dieser Grundsatz ist in der empirisch gefundenen Jennerschen Schutzpockenimpfung verwertet, und Pasteur übertrug denselben auf die Rotlaufimpfung der Tiere.

Schon lange hatte man beobachtet, daß das Überstehen der Kuhpocken dieselbe Schutzkraft gegen die menschlichen Pocken gewährt wie das der letzteren selbst. Edward Jenner erforschte diese Tatsache näher und führte in zielbewußter Weise Über-

tragungen von Kuhpocken auf Menschen aus. Er wies ferner nach, daß die Kuhpocken, die Vakzine, auch von einem Menschen auf den anderen immer wieder mit demselben Erfolge künstlich übertragen werden können, daß also dieser humanisierte Impfstoff die gleiche Schutzwirkung hat wie der vom Tiere stammende Impfstoff. Im Jahre 1798 veröffentlichte er seine Befunde.

Experimentell wurde durch Fischer 1890 der Nachweis geführt, daß durch Verimpfung von Menschenpocken auf Kälber bei diesen typische Kuhpocken (Variolavakzine) entstehen, deren Rückübertragung auf den Menschen nur örtliche Impfpusteln bewirkt, aber Schutz gegen die Pocken verleiht. Es handelt sich also um eine Abschwächung der Variola des Menschen im Körper des Kalbes, aus der Variola wird die Vakzine. Die Abschwächung erfolgt dadurch, daß man das Virus erst mehrmalige Passagen durch das Kalb machen läßt, ehe man es auf Menschen überimpft. Dadurch wird verhindert, daß die Vakzine ihre alte Virulenz wieder erreicht, was bis jetzt auch noch nie beobachtet wurde; der Impfstoff behält seine abgeschwächte Virulenz unverändert bei. Jenners Entdeckung fand bald Bestätigung, so daß dieses Impfverfahren überall Eingang fand. Erst später zeigte sich, daß die durch die Impfung erworbene Schutzkraft allmählich abnimmt und daher, wenn der Körper dauernd vor der Blatternkrankheit bewahrt bleiben soll, durch Wiederholung des Verfahrens (Revakzination) erneuert werden muß. Durchschnittlich dauert der Schutz nach einer jedesmaligen Impfung etwa zehn Jahre. An Stelle der humanisierten Lymphe wird jetzt fast allgemein die tierische Lymphe, die von Kälbern gewonnen wird, verwendet; Impfschädigungen kommen daher kaum mehr vor. Die günstige Wirkung der Schutzpockenimpfung, der Vakzination, geht zunächst auf das bestimmteste hervor aus den von Jenner und seinen Zeitgenossen in mehreren Tausenden von Fällen vorgenommenen Versuchen mit nachfolgender Variolation der geimpften Individuen, ferner ergibt sich dieselbe in schlagender Weise aus den statistischen Zusammenstellungen aller Länder. Dabei zeigt sich ausnahmslos, daß in den Ländern und Städten ohne Impfzwang die frühere Pockensterblichkeit sich bis in die neueste Zeit erhalten hat, während sie in angrenzenden Ländern und Städten mit Impfzwang stark zurückgegangen oder vollkommen verschwunden ist. Die Schutzpockenimpfung ist ein

beweiskräftiges Beispiel, daß durch ein zielbewußt durchgeführtes Schutzimpfungsverfahren allein eine Seuche wesentlich eingedämmt und in zivilisierten Ländern sogar ausgerottet werden kann.

Schweinerotlauf. Pasteur hatte beobachtet, daß Schweinerotlaufbazillen, die durch den Kaninchenkörper hindurchgehen, abgeschwächt werden, daß hingegen nach der Passage durch Tauben eine Steigerung der Virulenz eintritt. Die Schweine wurden daher zuerst mit dem schwächeren Vakzin des Kaninchenrotlaufs (Vakzin I) und zwölf Tage später mit dem stärkeren des Taubenrotlaufs (Vakzin II) subkutan geimpft, und die Tiere zeigten sich dann als immun. Versuche in der Praxis haben ergeben, daß die Impfung zwar eine beträchtliche Immunität verleiht, daß aber die Gefahren dabei nicht unbedeutend sind, so daß eine gesetzliche Einführung in Deutschland nicht durchgeführt wurde. In Ungarn hat dagegen das Verfahren viel Verbreitung gefunden und gewinnt noch immer mehr Anhänger; die Impfverluste waren hier gering (noch nicht 1%). Da bei diesem Verfahren lebende, wenn auch abgeschwächte Kulturen verwendet werden, so ist die Gefahr einer Verbreitung des Rotlaufs in sonst rotlauffreie Gegenden vorhanden. Man hat daher diese Impfung durch das ungefährlichere Lorenzsche Verfahren ersetzt.

Hierher gehören auch die Immunisierungsversuche gegen Rindertuberkulose durch Einspritzung lebender menschlicher Tuberkulosekulturen. v. Behring versuchte zuerst nach dem Jennerschen Grundsatz Rinder mit den für sie wenig virulenten Tuberkelbazillen vom Typus humanus gegen den Typus bovinus zu immunisieren. R. Koch, Schütz und Neufeld immunisierten nach demselben Grundsatz Rinder und Kälber durch intravenöse Einspritzung lebender abgeschwächter menschlicher Tuberkelbazillen gegen die tödliche Dosis virulenter Perlsucht, mit abgetöteten gelang es nicht. Der von v. Behring zur Schutzimpfung der Kälber verwendete Impfstoff Bovovakzin besteht aus lebenden getrockneten Tuberkelbazillen in Pulverform. Die Impfung wird nur bei ganz jungen Kälbern im Alter von 2—12 Wochen ausgeführt. Dieses Impfverfahren, Jennerisation, wie sie v. Behring nennt, wurde in der Praxis teilweise mit Erfolg angewendet. Von den Höchster Farbwerken wird ein ähnlicher Impfstoff nach Koch-Schütze, Tauruman, in den Handel gebracht. Bei experimen-

tellen Nachprüfungen von verschiedenen Seiten zeigte sich, daß nach der Impfung wohl eine Zeitlang eine erhöhte Widerstandskraft der Rinder gegenüber einer künstlichen Ansteckung besteht, die aber nicht von langer Dauer und nach einem Jahr erloschen ist. Außerdem wurde beobachtet, daß die einverleibten menschlichen Tuberkelbazillen lange Zeit lebensfähig im Körper erhalten und bei Kühen sogar mit der Milch ausgeschieden werden können, ohne daß das Euter auffällige Veränderungen zeigt; dasselbe ist bei Tauruman der Fall. Das Verfahren ist daher für die Praxis zu gefährlich.

Auch bei der durch Trypanosomen hervorgerufenen Tsetsekrankheit wurde eine Schutzimpfung versucht. Die vom Rinde stammenden Tsetseparasiten haben nach R. Koch, nachdem sie eine Anzahl von Passagen durch den Hund durchgemacht haben, bei Rückübertragung auf Rinder nicht die schwere, zum Tode führende Trypanosomenerkrankung zur Folge, sondern nur eine leichte Erkrankung, und man kann mit solchen abgeschwächten Parasiten Tiere gegen vollvirulentes Material schützen, doch hat sich das Verfahren in der Praxis nicht bewährt.

c) Abschwächung durch Eintrocknung.

Die ersten derartigen Versuche machte Pasteur bei der Hühnercholera. Durch Impfung mit älteren, 3—10 Monate der Luft ausgesetzten und dadurch abgeschwächten Bouillonkulturen der Hühnercholerabakterien gelang es, Hühner gegen eine Ansteckung mit vollvirulenter Hühnercholera unempfänglich zu machen. In der Praxis zeigte sich aber das Verfahren nicht brauchbar, da es zu unsicher war und wie bei Milzbrand und Schweinerotlauf die Gefahr besteht, daß bei der Passage durch die Hühner die abgeschwächten Bazillen wieder virulent werden und nicht geimpfte Tiere anstecken.

Weit wichtigere Verwendung hat dieses Verfahren bei der gleichfalls von Pasteur entdeckten und im Jahre 1885 zum erstenmal beim Menschen ausgeführten Tollwutimpfung ergeben. Da das Verfahren nur bei bereits gebissenen Personen zur Anwendung gelangt, so hat es den Charakter eines Heilverfahrens, doch handelt es sich im Prinzip um eine aktive Immunisierung. Die Wirksamkeit der Impfung während der Inkubationszeit ist durch die lange

Inkubationsdauer der Tollwut bedingt. Bei Krankheiten mit raschem Verlauf, wie bei den Pocken, verhindert die Impfung während dieses Zeitraumes den Ausbruch der Krankheit nicht. Die Tollwut läßt sich auf Tiere durch Einbringen von Nervensubstanz eines wütenden Tieres unter die Dura mater übertragen. Kaninchen, die mit Gehirn eines der Wut erlegenen Hundes (Virus der Straßenwut) geimpft werden, erkranken und sterben meist im Laufe der dritten Woche an Wut. Durch fortgesetzte Kaninchenpassage mittels subduraler Impfung wird die Inkubationszeit immer kürzer und sinkt bis auf sechs Tage (Virus fixe). Das Tollwutvakzin wird aus dem Rückenmark von Kaninchen gewonnen, welche der Impfung mit Virus fixe erlegen sind. Das die ausgesprochenen Wuterscheinungen zeigende oder in Agonie befindliche Kaninchen wird getötet und das Rückenmark aus der Wirbelsäule herausgenommen; dann wird das Rückenmark in einem Gefäß, dessen Boden mit Stückchen von Ätzkali bedeckt ist, getrocknet. Durch die Trocknung wird die Virulenz des Markes fortschreitend verringert. Wahrscheinlich handelt es sich aber weniger um eine Abschwächung der Virulenz, als um eine Verminderung der Menge der Wuterreger. Das 1—4 Tage lang bei 22° getrocknete Mark bewahrt die Fähigkeit, die Wut in sieben Tagen zum Ausbruch zu bringen; ein fünf Tage lang getrocknetes Mark läßt deutlich eine Verspätung der Symptome erkennen; bei dem 12—14 Tage getrockneten Mark ist das Virus völlig unschädlich geworden. Damit stets eine ununterbrochene Reihe von Material getrockneten Marks zur Verfügung steht, ist es unerläßlich, täglich wenigstens einem an Wut verendeten Kaninchen das Rückenmark zu entnehmen und dieses dem Trocknungsprozeß auszusetzen. Ferner muß man eine entsprechende Zahl von Kaninchen ebenfalls täglich mit Wutgift in der Weise infizieren, daß ein Tröpfchen einer Emulsion der Medulla oblongata eines an Wut verendeten Kaninchens mittels einer mit gebogener Kanüle versehenen Spritze unter die Dura mater des zu diesem Behufe trepanierten Tieres gebracht wird.

Bei der Behandlung des Menschen wird zunächst eine Aufschwemmung von einem acht Tage lang getrockneten Rückenmarkstück eingespritzt und allmählich zu immer virulenterem bis zu dem vollvirulenten zweitägigen übergegangen. Zur Emulsion wird ein etwa 1 cm langes Stück Mark mit 5 ccm Bouillon verrieben und

davon 1—3 ccm subkutan in der Bauchgegend eingespritzt. Vielfach wird auch sofort mit drei Tage lang getrocknetem Mark begonnen und bis zu eintägigem Mark gesteigert. Die Behandlung dauert etwa 20 Tage. Die Impfungen werden unter streng aseptischen Maßregeln mit steriler Spritze ausgeführt. Unmittelbar nach Beendigung der Behandlung ist der volle Impfschutz noch nicht erreicht, sondern die Immunität braucht zur vollen Entwicklung noch weitere 15 Tage, so daß der Geimpfte erst 15 Tage nach vollendeter Behandlung, also nach 4—5 Wochen, vollständig immun geworden ist. Diese lange Zeit ist gewöhnlich auch gegeben, da zwischen Biß und Ausbruch der Tollwut eine Inkubationszeit von 20—80 Tagen besteht. Eine möglichst frühzeitige Behandlung ist aber nötig, da man niemals weiß, wie lange die Inkubationsdauer währt; von den spätestens am zweiten Tage nach der Verletzung in Behandlung genommenen Personen ist bis jetzt in dem Berliner Wutinstitut keine einzige gestorben. Die Schutzimpfung kann nur wirksam sein, wenn das Gehirn mit Antikörpern gesättigt ist, bevor das Virus dorthin gelangen konnte.

Schädigungen durch das Verfahren kommen nicht mehr vor; namentlich wurde trotz der überaus großen Zahl von Impfungen noch niemals ein Fall von Wut als Folge der Impfung beobachtet. Die Sterblichkeit im Institut Pasteur zu Paris betrug im Jahre 1886 0,94%, im Jahre 1909 0,21%, während sie bei Nichtgeimpften 10—15% beträgt.

In Deutschland bestehen Impfanstalten im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin und in Breslau. Es zeigte sich, daß die Tollwut in Deutschland durchaus nicht so selten ist, wie man früher annahm. Nach einer Zusammenstellung von Schüder aus vielen Pasteurinstituten starben von 98478 Schutzgeimpften 863 = 0,9%. Wenn man die Todesfälle, die später als 15 Tage nach beendigter Impfung eingetreten sind, abrechnet, so betrug die Sterblichkeit nur 0,64%, dagegen bei 15000 Gebissenen aber nicht Behandelten 9%.

Das Blutserum der aktiv schutzgeimpften Menschen und Tiere zeigt antirabische Eigenschaft, es neutralisiert das Wutvirus. Mit einem von Tieren gewonnenen Serum wurde zunächst eine kombinierte aktiv-passive Schutzimpfung im Institut Pasteur versucht, und dann zu der Behandlung mit getrocknetem Mark übergegangen.

Diese kombinierte Impfung kommt besonders dann in Betracht, wenn eine sehr schnelle Immunisierung, wie bei schweren Infektionen, erforderlich ist.

8. Schutzimpfung mit abgetöteten Kulturen.

Dieses Verfahren geht von dem Grundsatze aus, daß die Antigene im Bakterienkörper enthalten sind, wie dies für Typhus-, Cholera- und Pestbakterien nachgewiesen ist. Bei dieser Immunisierungsart wird nur Bakterienimmunität, also Immunität gegen die lebenden spezifischen Erreger, dagegen nicht zugleich spezifische Giftfestigkeit erzielt. Durch die Einverleibung kleiner Mengen der abgetöteten Bakterien tritt eine Reaktion, der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ein, und unter diesem Einfluß bildet der Körper große Mengen von Bakteriolysinen und Agglutininen. Nach jeder Impfung tritt zunächst eine Abnahme der Schutzstoffe ein, negative Phase, während der erhöhte Empfänglichkeit besteht, doch ist diese Gefahr nach Tierversuchen von R. Pfeiffer und Friedberger nicht so groß, als vielfach angenommen wird. Diese Schutzimpfung wird bis jetzt namentlich bei Cholera, Typhus und Pest ausgeführt; sie geht von der Beobachtung aus, daß bei diesen Krankheiten durch einmaliges Überstehen ein Schutz gegen spätere Ansteckungen eintritt.

Zur Gewinnung der Impfstoffe sind nach R. Pfeiffer höchst virulente Stämme, wenigstens bei Cholera und Pest, zu benutzen. Die Abtötung der Bazillen muß schonend erfolgen, da sonst die im Bakterienleib enthaltenen Antigene geschädigt werden. Nach Friedberger und Moreschi werden durch Verimpfung von bei 60° abgetöteten Cholera- und Typhuskulturen in Dosen, die Bruchteile von $^1/_{100}$ Öse enthalten, im Kaninchen reichlich Bakteriolysine und Agglutinine gebildet. Dasselbe wird durch trockene und auf 120° (nach Loeffler) erhitzte Kulturen erreicht, dagegen schadet Erhitzen der trockenen auf 150° und der feuchten auf 100°. Die durch einmalige Einspritzung kleinster Bakterienmengen hervorgerufenen Schutzstoffe verschwinden nur langsam aus dem Körper und waren noch nach 4—5 Monaten in großen Mengen nachweisbar. Doch sind 2—3mal nach entsprechenden zeitlichen Zwischenräumen wiederholte Impfungen mit steigenden Mengen empfehlenswert, da

sie die immunisatorische Wirkung nicht nur erhöhen, sondern auch verlängern.

a) Cholera.

Ferran in Spanien, Haffkine in Indien führten Impfungen gegen Cholera aus. R. Pfeiffer und Kolle haben durch eingehende Versuche an Menschen und Tieren die nötigen wissenschaftlichen Unterlagen für diese Impfungen gewonnen. Es zeigte sich, daß die Verwendung lebender Kulturen nicht mehr leistet wie die von abgetöteten, und zwar deshalb, weil beim Menschen die subkutan einverleibten Choleravibrionen keine Vermehrung erfahren, sondern rasch im Unterhautzellgewebe abgetötet werden. In beiden Fällen treten bakteriolytische Stoffe in beträchtlicher Menge auf. Während vor der Impfung 0,5 ccm Blutserum nicht die Spur einer bakteriolytischen Wirkung im Meerschweinchenperitoneum zeigte, hatte das zehn Tage nach der Impfung entnommene Blutserum noch in Mengen von 0,003 ccm deutliche spezifische Wirkung. Da die Herstellung des lebenden Vakzins schwierig und nicht ungefährlich ist, so ist die Impfung mit abgetöteten Cholerakulturen vorzuziehen. Die Dosis der Bakterienmenge ist dieselbe, ob man lebende oder abgetötete Choleravibrionen verwendet. Die Technik der Herstellung des Impfstoffes ist folgende: Gut gewachsene Agarkulturen werden mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und so dosiert, daß die Dichte der Aufschwemmung einer Testprobe entspricht, bei der 2 Normalösen (3 mm) Cholerakultur in einem Kubikzentimeter Kochsalzlösung verrieben worden sind. Die Aufschwemmung wird bei 53° abgetötet und mit so viel Karbol versetzt, daß der gebrauchsfertige Impfstoff bis ½% Karbol enthält. Der Impfstoff wird dann auf Keimfreiheit geprüft und in Flaschen abgefüllt. Man verwendet als Ausgangsmaterial möglichst mehrere Cholerastämme, um eine vielseitige Antikörperbildung anzuregen (s. multipartiale Sera S. 159).

Die Abtötungstemperatur wird jetzt niedriger gewählt als früher, wo die Abtötung bei 58—60° erfolgte. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die niedriger erhitzten Impfstoffe weniger lokale Erscheinungen hervorzurufen pflegen. Weichardt fand durch Versuche an isolierten Organen, daß die Ursache dieser Erscheinung nicht darauf zurückzuführen ist, daß beim Erhitzen Giftstoffe entstehen. Sie beruht wohl darauf, daß die Eiweiße beim höheren Erhitzen denaturiert werden und so bei der parenteralen Einverleibung im Gewebe schwerer verdaut werden als die niedriger erhitzten Impf-

stoffe, so daß es bei Einverleibung höher erhitzter Eiweiße zu stärkeren Leukozyteneinwanderungen und anderen Entzündungserscheinungen kommt.

Sind die Impfstoffe sachgemäß hergestellt und erfolgt die Einspritzung mit sterilen Instrumenten, so stellt sich nach derselben nur eine mäßige Infiltration der Einspritzungsstelle ein. Ferner zeigt sich oft mäßige Temperaturerhöhung, Mattigkeitsgefühl, Appetitmangel usf. Wird die Einspritzung in den Nachmittagsstunden ausgeführt, so fällt die Temperaturerhöhung meist während des Nachtschlafes, so daß bei den meisten Personen die Impfreaktionen überhaupt unbemerkt vorübergehen. Vom fünften Tage ab gibt sich die eintretende Immunität durch die stärkere bakteriolytische Kraft des Serums zu erkennen; am zwölften Tage ist sie auf dem Höhepunkt; manchmal ist sie nach Jahresfrist noch deutlich erhalten. Ein Impfschutz ist also, wie auch in der Praxis bei den Impfungen beobachtet wurde, vom fünften Tage nach der Einspritzung ab zu erwarten.

Savas führte die Schutzimpfung gegen Cholera in weitgehender Weise in dem der Cholerainfektion im griechisch-bulgarischen Kriege sehr ausgesetzten griechischen Heere durch (500 000 Personen). Die Impfung behinderte in keiner Weise die Gefechtstätigkeit. Die Truppen nahmen am Tage nach der Impfung am Kampfe teil. Das Sicherheitsgefühl der Soldaten war durch die Impfung gehoben, sie hatten keine Angst mehr vor Cholera.

Von	nicht Geimpften	erkrankten	93 ‰
„	1 mal „	„	42 ‰
„	2 mal „	„	7 ‰

Auch die Sterblichkeitsziffer, welche vor der Impfung 50 bis 35 % betrug, ging auf 20—10 % herab.

Ebenso hat sich im Weltkriege die Choleraimpfung ausgezeichnet bewährt. Eingehende Zahlen liegen noch nicht vor. Bei den deutschen Truppen wurde eine zweimalige Impfung ausgeführt, und zwar bei der ersten Impfung 0,5, bei der folgenden 1 ccm des oben beschriebenen Impfstoffes unter die Haut der Brust unterhalb des Schlüsselbeins eingespritzt. Die Einspritzungen werden in Zwischenräumen von fünf bis sechs Tagen ausgeführt. Nach sechs Monaten erfolgt eine nochmalige Injektion von 1 ccm.

Auch eine Durchimpfung der Zivilbevölkerung kann beim

Auftreten von Choleragefahr durchgeführt werden. Vor allem sind Ärzte, Krankenwärter, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion infizierter Örtlichkeiten zu tun haben, überhaupt alle gefährdeten Personen durch die Impfung zu schützen.

b) Typhus.

R. Pfeiffer und Kolle haben auch gegen Typhus Immunisierungsverfahren geschaffen, welche als die z. Z. zweckmäßigsten anzusehen sind. Die Herstellung ist die gleiche wie die des Choleraimpfstoffes. Für die Typhusimpfstoffe werden ebenfalls gut gewachsene Agarkulturen verwendet. Die Dichte der Aufschwemmung wird so hergestellt, daß sie einer Aufschwemmung von $^1/_3$ Normal-Öse Typhuskultur pro Kubikzentimeter entspricht. Man verwendet auch hier am besten mehrere verschiedene Typhuskulturen.

Nach Friedberger und Moreschi ruft beim Menschen die intravenöse Einspritzung von $^1/_{1000}$ Öse einer nach Loeffler bei 120° abgetöteten trockenen Typhuskultur noch schwere Allgemeinreaktion mit beträchtlicher Antikörperbildung hervor. Intravenöse Einspritzung von $^1/_{2000}$—$^1/_{4000}$ Öse verursachte kein Fieber mehr, aber dieselbe Schutzstoffbildung, wie sie nach dreimaliger subkutaner Einspritzung weit größerer Mengen hervorgerufen wird, doch eignet sich die intravenöse Einspritzung nicht für Massenimpfungen, da sie zu große technische Schwierigkeiten macht.

In den ersten Tagen nach jeder Einspritzung tritt eine Abnahme der bakteriziden Kraft des Blutes der Geimpften ein, da die von der vorangegangenen Impfung her im Blute gebildeten Antikörper durch die Rezeptoren der neu eingespritzten Bakterien zunächst gebunden werden, ehe es zu einer weiteren Überproduktion von Schutzstoffen kommt. Nach Wright besteht während dieser negativen Phase, die etwa 8—10 Tage dauert, eine erhöhte Empfänglichkeit gegenüber einer Typhusinfektion, doch wird dies von R. Pfeiffer und Bessau bestritten, und in der Praxis hat sich gezeigt, daß eine negative Phase nicht zu fürchten ist.

Ausgedehnte praktische Impfungen wurden von Wright in der englischen Armee durchgeführt. Als Impfstoff werden 48stündige Bouillonkulturen benutzt, die 70 Minuten bei 53° erhitzt werden, wodurch die Typhusbazillen noch abgetötet und in ihrer Wirksamkeit weniger geschädigt werden; dann wird 0,5% Karbol oder

Lysol zugesetzt. Die Abtötung durch Erhitzung auf 53° gibt einen wirksameren Impfstoff, bei 65° wird das Antigen nach Leishman völlig zerstört. Der schonend abgetötete Typhusimpfstoff verursacht ebenso wie der schonend abgetötete Choleraimpfstoff auch weniger örtliche Reaktionen, was wohl auf die bereits S. 116 erwähnten Ursachen zurückzuführen ist. Die Dosis des Impfstoffes wird von Wright aus der Zahl der Bazillen mit Hilfe einer besonderen mikroskopischen Zählmethode berechnet. Diese kann jedoch ein richtiges Bild von der Stärke eines Impfstoffes nicht geben, da alle gelösten Eiweiße der oft zerfallenen Bazillenleiber unberücksichtigt bleiben. Für die Praxis hat sich die oben beschriebene Ösendosierung als ausreichend erwiesen.

Auch bei den deutschen, nach Südwestafrika gehenden Truppen wurden im Jahre 1905 Impfungen vorgenommen. Nach den Zusammenstellungen der Sanitätsberichte über diese Expedition erkrankten in den Jahren 1905—1907 von 10 935 Ungeimpften 2133 = 19,5 %, von 7181 Geimpften dagegen 1013 = 14,1 %. Der Unterschied in der Erkrankungsziffer zwischen Geimpften und Ungeimpften ist also nicht sehr bedeutend. Bei den Geimpften war aber der Verlauf der Krankheit meist leichter und schneller und mit geringeren Komplikationen als bei den Nichtgeimpften. Es trafen auf je hundert Typhusfälle:

	leichte	mittelschwere	schwere	nicht ermittelt
bei Geimpften	71,54	20,20	1,79	1,00
„ Ungeimpften	55,70	22,50	4,80	4,60

Von den Ungeimpften starben an Typhus 12,40 % der Erkrankten, dagegen von den Geimpften nur 5,47 %. Die Sterblichkeit war also bei den Geimpften wesentlich geringer als bei den Nichtgeimpften.

Auch in der amerikanischen Armee waren die Erfahrungen, welche mit Schutzimpfung gegen Typhus gemacht wurden, vor Ausbruch des Krieges günstige.

Im Weltkriege ist das deutsche Heer mit dem beschriebenen Impfstoff durchgeimpft worden. Es wurden drei Injektionen in Abständen von je acht Tagen vorgenommen. Bei der ersten Einspritzung wurden 0,5, bei den beiden folgenden je 1 ccm unter die Haut der Brust unterhalb des Schlüsselbeins eingespritzt. In Abständen von sechs Monaten fanden die Wiederimpfungen statt. Wie Hünermann auf dem Kongreß für innere Medizin in Warschau

im Jahre 1916 vorläufig berichtete, sind bei vielen Millionen Impfstoffeinspritzungen nur ganz vereinzelte Schädigungen, niemals ein Todesfall, zu verzeichnen gewesen. Die Schutzimpfungen mit Typhusimpfstoff rufen häufig wie die Typhuserkrankungen eine mehrere Wochen andauernde Milzschwellung, Veränderung des mikroskopischen Blutbildes und eine positive Gruber-Widalsche Reaktion hervor. Diese Blutprobe spricht also bei Geimpften nicht ohne weiteres für Typhus. Die Impfung im Inkubationsstadium des Typhus scheint den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

Die Zahl der Erkrankungen im Heere sank nach Hünermann sofort, als die Schutzimpfung durchgeführt wurde, von 1,5 pro Mille auf 0,015 pro Mille. Der stärkste Zugang an Kranken im Dezember 1914 war noch immer 14mal kleiner als der im Oktober 1870. Im Dezember 1915 hatten Armeen, welche in der Kopfstärke der Bevölkerung einer Großstadt entsprachen, bereits keinen einzigen Typhusfall. Im Sommer 1915 trat eine verhältnismäßig große Zahl von Ruhrerkrankungen auf, während die Armee von Typhus verschont blieb, was wohl auf die Wirkung der Schutzimpfung zurückzuführen ist. Gut durchgeimpfte Truppenteile blieben verschont, auch wenn sie einen mit Typhus verseuchten Frontabschnitt bezogen. Ferner ist durch die Wirkung der Schutzimpfung zu erklären, daß trotz der ungünstigen äußeren Verhältnisse im Kriege nicht halb soviel Sanitätspersonal bei 1000 Typhusfällen erkrankte, wie im Frieden. Die Zahl der Todesfälle, die bei Nichtgeimpften 9,6% betrug, sank nach der 1. Einspritzung auf 8,7%, nach der 2. auf 6,6%, nach der 3. auf 5,3% und nach der Wiederimpfung bis auf 2,6%. Die Typhusfälle verliefen bei Wiedergeimpften meist außerordentlich leicht, während die nicht schutzgeimpften Landesbewohner der besetzten Gebiete oft die schwersten Erkrankungen aufwiesen. Auch die Zahl der Dauerausscheider war bei Geimpften erheblich geringer als bei Ungeimpften. Die Dauer des Impfschutzes wird auf 1/2 Jahr bemessen.

In der Zivilbevölkerung wurden mehrfach Impfungen bei Typhusgefahr durchgeführt. Die Angaben englischer Verfasser lassen meist infolge Fehlens der Beschreibung äußerer Umstände, welche die Erkrankungs- und Sterblichkeitsstatistik beeinflussen können, sichere Schlüsse nicht zu. Ende 1915 und Herbst 1916 impften Fürth, Pflugbeil und Örtel 27 000—28 000 der 33 000

Einwohner von Ostende. Der hier endemisch herrschende Typhus ging nach der Impfung stark zurück, während er in dem benachbarten nicht durchgeimpften Brügge weiter herrschte. Abel führte gelegentlich einer Typhusepidemie in Jena im Herbst 1915 Impfungen von 5656 Zivilpersonen durch und zeigte, daß Massenimpfungen in einfacher Weise ohne sorgsame gesundheitliche Voruntersuchung der Impflustigen und ohne die Besorgnis vor einer Schädigung der Geimpften veranstaltet werden können.

c) Pest.

Die Versuche einer Immunisierung gegen Pest stützen sich auf die Anschauung, daß das Überstehen dieser Krankheit gegen eine zweite Erkrankung schützt oder daß wenigstens diese dann leichter verläuft. Die Geschichte der Pest gibt hierfür eine Reihe von Beispielen; in den Pestspitälern wurden vorzugsweise als Wärter Leute angestellt, die schon einmal an Pest erkrankt gewesen waren, und diese blieben dann gesund. Bei der Epidemie von Morea im Jahre 1827/28 wurden zur Pflege der Pestkranken Türken und Christen genommen, welche früher in Konstantinopel und Smyrna an Pest erkrankt gewesen waren und als Zeichen hierfür Narben von den Bubonen und Karbunkeln aufwiesen. Doch ist dieser Pestschutz häufig nur scheinbar; wiederholte und schwere Erkrankungen in derselben oder in späteren Epidemien sind häufig beobachtet (Sticker).

Die Impfung mit abgetöteten Pestkulturen wurde von Haffkine in Indien im großen Maßstab durchgeführt. Der Impfstoff wird in der Weise hergestellt, daß einen Monat alte Bouillonkulturen bei 65° eine Stunde lang erhitzt werden. Dadurch werden die Pestbazillen sicher getötet und dabei die immunisierenden Substanzen möglichst wenig geschädigt. Vor der Verwendung wird die Flüssigkeit auf Keimfreiheit durch Kulturversuch geprüft und zur längeren Haltbarkeit 0,5% Phenol zugesetzt. Die Impfung wird in der Praxis meist am Oberarm oder am Bauch gemacht. Erwachsene erhalten 2½—3 ccm, doch wurde diese Dosis später auf größere Mengen erhöht. Die darauf folgenden Reaktionen, welche in Anschwellung und Schmerzhaftigkeit der Einspritzungsstelle mit Fieber bestehen, sind sehr wechselnd; sie fehlen manchmal gänzlich und können mitunter recht stark sein, gehen aber in der Regel

nach 1—2 Tagen spurlos vorüber. Eine dauernde schädliche Wirkung ist nicht beobachtet worden. Wenn es möglich ist, wird die Einspritzung nach 8—10 Tagen wiederholt; ihre Dosis richtet sich nach der Reaktion des Impflings bei der ersten Impfung.

In der Praxis ist die Haffkinesche Schutzimpfung bei der indischen Pestepidemie im großen durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind günstig, doch sind die statistischen Angaben nicht durchweg einwandfrei.

Einige genauer geführte Statistiken über die Impfungen stellte Bitter zusammen, wie folgt:

Ort	Ungeimpfte		Geimpfte	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Undhera . . .	42,0	40,0	11,1	4,2
Lanowlie . . .	20,0	14,6	4,3	2,15
Kirhee	16,6	11,4	4,7	2,4

Eine Massenimpfung wurde im Jahre 1898 in Hubli ausgeführt; am 11. Mai wurde damit begonnen und bis 27. September waren von den etwa 48 000 Einwohnern 38 712 geimpft, Ende September waren nur noch 603 Einwohner nicht geimpft. Vom 11. Mai bis Ende September kamen 2761 Todesfälle an Pest vor, davon 2482 bei den Nichtgeimpften und 349 bei den Geimpften. Trotzdem die Zahl der Ungeimpften vom August ab nur noch gering war, betrug die absolute Zahl der Todesfälle unter diesen doch 7—8mal mehr als bei den Geimpften. Von den (durchschnittlich berechneten) 24 631 Geimpften starben 338 (1,3 %), von den 17 786 Nichtgeimpften 2348 (13,2 %).

In den Spitälern wurde bei den trotz der Impfung Erkrankten eine geringere Sterblichkeit beobachtet, der ganze Krankheitsverlauf war leichter als bei den Nichtgeimpften. Nach einer Zusammenstellung von Bitter betrug die Sterblichkeit der Geimpften im Mittel 45,1 %, die der Ungeimpften 72,5 %. Doch darf man nach Bitter nicht zu weitgehende Schlüsse daraus ziehen; wie bei allen derartigen Zusammenstellungen sind beim Vergleich die übrigen Lebensverhältnisse nicht genügend berücksichtigt.

Dem Haffkineschen Verfahren ist demnach zweifellos eine Schutzwirkung zuzuerkennen, aber der Schutz ist kein unbedingter,



da auch nach der Impfung noch Pestfälle mit tödlichem Ausgange vorkommen. Immerhin ist aber der Unterschied der Erkrankungszahl zwischen den Geimpften und Nichtgeimpften unverkennbar, weshalb das Haffkinesche Verfahren als ein Unterstützungsmittel für die Bekämpfung der Pest angesehen werden muß, das aber die anderen Bekämpfungsmaßnahmen keineswegs entbehrlich machen darf. Die Impfung eignet sich besonders zum Schutz von kleinen Bevölkerungsgruppen, dann zur Immunisierung von Ärzten, Krankenwärtern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion von Pesthäusern zu tun haben, und kann hierfür unter Umständen, z. B. bei einer Einschleppung nach Europa, von Nutzen werden. Zur obligatorischen Anwendung (etwa entsprechend der Schutzpockenimpfung) ist die Impfung nicht geeignet.

Die Deutsche Kommission benutzte zum Zweck einer genaueren Dosierung statt der von Haffkine verwendeten Bouillonkulturen virulente Agarkulturen, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch vorsichtiges Erwärmen (eine Stunde bei 65° C) abgetötet wurden. Zur dauernden Sterilisierung größerer, auf diese Weise hergestellter Mengen des Impfstoffes wird $1/2$% Phenol hinzugesetzt, wodurch seine Wirksamkeit nicht im geringsten verändert wird. Die Berechnung der Dosierung erfolgt nach Agarkulturen. Für einen erwachsenen Menschen scheint eine sterilisierte Agarkultur = 20 mg zum Impfschutz zu genügen. Dabei tritt keine stärkere Reaktion ein als bei der Einspritzung beispielsweise von $1/10$ = 2 mg Typhuskultur, da die Pestbazillen für den Menschen offenbar viel weniger giftig sind als die Typhusbazillen. Nach vergleichenden Tierversuchen von Kolle ist der Impfstoff der Deutschen Kommission dem Haffkineschen überlegen, da hier die Menge der selbst in alten Bouillonkulturen enthaltenen Bazillenleiber sehr gering ist; eine Agarkultur entspricht 80—100 ccm des Haffkineschen Impfstoffes. Ein Vorteil des ersteren Impfstoffes ist der, daß stets frische vollvirulente Kulturen verwendet werden, bei dem Haffkineschen Verfahren nimmt aber die Virulenz während des langen Aufenthalts im Brutschrank beträchtlich ab. Mit einem nach den Angaben der deutschen Kommission hergestellten Impfstoff wurden in Zanzibar im Jahre 1906 mehr als 25000 Menschen geimpft.

d) Ruhr.

Bei der durch den B. dysenteriae Shiga-Kruse hervorgerufenen Ruhr (Bazillenruhr) wurde von Shiga sowie von Kruse eine aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen versucht. Aber schon die Tierversuche zeigten die große Schwierigkeit dieser aktiven Immunisierung infolge der starken toxischen Wirkung der

Kulturen; namentlich sind Kaninchen sehr empfindlich gegen das Gift des Ruhrbazillus. Auch beim Menschen treten starke Reaktionserscheinungen auf, viel heftiger als bei der Einspritzung von Cholera- oder Typhuskulturen. Kruse benutzte eine eintägige Bouillonkultur, die durch einstündiges Erhitzen bei 55° abgetötet war. Nach der subkutanen Einspritzung von 1 ccm traten sehr starke Reaktionserscheinungen auf, Fieber, Unwohlsein, heftige Kopf- und Gelenkschmerzen; an der Injektionsstelle entstand ein großes schmerzhaftes Infiltrat, das erst nach einer Woche zurückging. Shiga verimpfte zunächst Gemische von abgetöteten Kulturen und Dysenterieserum, dabei waren die Reaktionen geringer; am vierten Tage wurde Kulturmaterial allein eingespritzt, auch jetzt trat starke Reaktion ein. Das Serum zeigte neun Tage nach der Impfung einen Agglutinationstiter von 1:300. Versuche im großen in Japan ergaben kein günstiges Resultat; Erkrankungen kamen trotz der Impfungen häufig vor, doch soll nach Shiga die Sterblichkeit bei den Geimpften eine geringere sein.

Seit einigen Jahren wird nach den Angaben von Boehncke von der Firma Ruete-Enoch in Hamburg ein Impfstoff hergestellt, der aus verschiedenen Dysenteriestämmen und -Toxinen und einem antitoxischen Serum besteht (Dys. bac. T. A.). Dieser, Dysbakta-Impfstoff genannt, wird gut vertragen und eignet sich besonders zur Schutzimpfung. Es zeigt sich, daß die Ruhrausbreitung nach genügend vorgenommenen Umgebungsschutzimpfungen mit diesem Impfstoff zum Stehen kommt.

Ein anderer von Ditthorn und Löwenthal in der chemischen Fabrik von Bram, Leipzig, aus Dysenterie- und Pseudo-Dysenteriestämmen hergestellter Impfstoff verursachte ebenfalls geringe Reaktionen und verhinderte in einer Irrenanstalt die Ruhrverbreitung.

e) Vakzinebehandlung.

Wright versuchte bei bereits vorhandener Erkrankung des Organismus auf dem Wege der aktiven Immunisierung mit abgetöteten Kulturen die opsonische Wirkung des Blutserums zu erhöhen. Er begann die Behandlung mit kleinen Dosen einer Aufschwemmung von Staphylokokken in Kochsalzlösung, die durch einstündiges Erhitzen auf 60° abgetötet sind, und zwar womöglich von Stämmen, die aus dem Eiter des Patienten selbst gezüchtet

sind (Autovakzine). Für jede Einspritzung wurde der Impfstoff durch Zählung der einzelnen Bakterien dosiert. Die betreffende Bakterienaufschwemmung wurde mit Blut gemischt, und nun aus dem Verhältnis der im Präparat vorhandenen Bakterien zu den Blutkörperchen die Zahl der ersteren bestimmt. Die Behandlung wurde unter sorgfältiger Kontrolle der Opsonine vorgenommen. Da aber die Bestimmung des opsonischen Index umständlich und nicht exakt ist (S. 64), ist eine genaue klinische Beobachtung vorzuziehen. Auch die Zählung der Bakterien nach Wright ist nur ein ungenauer Maßstab der Stärke der Impfstoffe, da alle gelösten Eiweißsubstanzen der Zählung, die sich naturgemäß nur auf geformte Gebilde erstrecken kann, entgehen. Mit für die Praxis genügender Genauigkeit arbeitet die Dosierung der Bakterienmenge mit Normalösen, wie sie bei der Herstellung des Cholera- und Typhusimpfstoffes beschrieben worden ist. Aus den auf S. 116 angeführten Gründen ist eine niedrigere Erwärmung auf 54° vorzuziehen. Es empfiehlt sich, mit kleinen Dosen zu beginnen und allmählich zu großen aufzusteigen. Die Vakzinebehandlung wurde bei Akne und Furunkulose, ferner bei Streptokokken-, Gonokokken-, Koliinfektionen (Pyelitis, Zystitis) und anderen chronischen Prozessen, neuerdings auch bei Ruhr, mit günstigem Erfolg angewendet.

Impfstoffe gegen die verschiedensten Erreger sind im Handel zu haben. So ist besonders das Opsonogen, ein Staphylokokkenimpfstoff, bei chronischen Staphylokokkenerkrankungen vielfach mit Erfolg angewendet worden. (Hergestellt in der chemischen Fabrik Güstrow i. M.) Von einigen Fabriken werden auf Wunsch auch Autovakzine aus den Kulturen, die von dem zu behandelnden Krankheitsfall stammen, hergestellt. Zu diesem Zwecke müssen entweder die Krankheitserreger in Reinkulturen eingesendet werden, oder die Exkrete des Kranken. Die Reinzucht muß dann an der Fabrikationsstätte erfolgen.

Da die zuständigen staatlichen bakteriologischen Untersuchungsstellen am schnellsten erreichbar sind, so können hier am besten die Erreger in Reinkultur gewonnen werden. Auch die Herstellung derartiger Autovakzine bietet für eine gut eingerichtete bakteriologische Untersuchungsstelle keine Schwierigkeiten. Dazu kommt noch der Vorteil der ständigen Fühlungnahme mit dem behandeln-

den Arzte, welche zwischen sachgemäß ausgebildetem Praktiker und gut geleiteter Untersuchungsstelle zu bestehen pflegt.

Nach den seitherigen Erfahrungen verdient die Vakzinebehandlung weitere Verbreitung.

4. Nicht spezifische Vakzinebehandlung, Proteinkörpertherapie, Protoplasmaaktivierung.

In neuerer Zeit ist über zahlreiche praktisch beachtenswerte Erfolge bei Infektionskrankheiten mit dieser Therapie berichtet worden, so daß eine gesonderte Behandlung ihrer Grundlagen gerechtfertigt erscheint.

Schon E. Fraenkel teilte im Jahre 1893 mit, daß Typhuserkrankungen durch Typhusimpfstoff günstig zu beeinflussen seien, und im Anschluß daran sah Th. Rumpf eine gleich günstige Einwirkung auf den Typhus durch abgetötete Kulturen des Bacillus pyocyaneus. In neuerer Zeit wurde mehrfach berichtet, daß richtig dosierter Typhusimpfstoff, besonders bei intravenöser Einverleibung, mit Erfolg bei Typhuserkrankten angewendet worden sei. Es tritt bei den Kranken Temperaturabfall ein, die Patienten fühlen sich, wie berichtet wird, zwar noch schwach und müde, aber Fieberverlauf und Allgemeinbefinden werden so günstig beeinflußt, daß schon nach wenigen Tagen von Heilung gesprochen wird. Kraus fand sodann, daß mit Koliimpfstoff ganz ähnliche Erfolge bei Typhus zu erzielen sind, Lüdke bediente sich der Deuteroalbumose Merck, R. Schmidt verwandte zu dieser Therapie einige Kubikzentimeter frisch gekochter Kuhmilch, Lindig das Milchkasein. Eine Reihe von Autoren sahen nun bei den verschiedensten Infektionen nach parenteraler Einverleibung derartiger Eiweiße und Eiweißderivate lokale Reaktionen entzündlicher Prozesse und günstige Wirkungen, so bei Gonokokkeninfektion und bei ihren Komplikationen, bei akuten Augenentzündungen und bei Ohrerkrankungen. Auch bei Urtikaria, Prurigo, Ekzemen, Pemphigus und auch bei tuberkulösen Affektionen ist diese Therapie mit Erfolg angewandt worden. Edelmann beobachtete, daß die Salizylwirkung bei akutem Gelenkrheumatismus durch gleichzeitige parenterale Einverleibung von Proteinkörpern bedeutend verstärkt wird. Auch soll die Kallusbildung nach Knochenbrüchen und die Bildung von

Bindegewebe nach Muskelläsionen durch die parenterale Proteinkörperinjektion günstig beeinflußt werden.

R. Schmidt und P. Kaznelson, A. Schittenhelm u. a. weisen darauf hin, daß es sich bei den oft erstaunlichen Ergebnissen dieser Therapie um ein Prinzip handelt, auf das Weichardt schon seit einer Reihe von Jahren aufmerksam gemacht hat. Dieser zeigte, daß Eiweißspaltprodukte in geringer Menge die Leistung der verschiedensten Organsysteme nach den verschiedensten Richtungen hin steigern und maß diese unspezifische Leistungssteigerung mit verschiedenen Methoden, die der Eigentümlichkeit des jeweiligen Organsystems angepaßt waren. So konnte gezeigt werden, daß mit richtig dosierten Eiweißspaltprodukten, welche auch aus dialysierten Preßsäften der Muskeln hochermüdeter Tiere zu gewinnen sind, die Tätigkeit des Blutapparates (Leukozytentätigkeit, Antikörperbildung u. a.) angeregt wird, ferner die Tätigkeit des isolierten Herzens, wovon man sich am Kymographionkurvenbild direkt überzeugen kann. Auch die Milchsekretion gleichmäßig Milch produzierender Ziegen kann durch parenterale Proteinkörpereinverleibung gesteigert werden. In Anlehnung an die gesteigerte Bildung spezifischer Antikörper bei der aktiven Immunisierung nannte Weichardt diese unspezifische Leistungssteigerung, die auch nach Zuführung physikalisch wirkender Energiearten zu erzielen ist, „Protoplasmaaktivierung“.

Wichtig ist, daß größere Dosen von Eiweißspaltprodukten die gegenteilige Wirkung, eine Minderleistung und Lähmung hervorrufen. Es müssen also Mißerfolge bei der Proteinkörpertherapie eintreten, wenn die richtige leistungssteigernde (aktivierende) Dosis, die ganz von dem jeweiligen Zustande des Individuums abhängt, nicht getroffen wird. Da ein Maßstab für diese Dosis häufig fehlt und die Spaltungsvorgänge im Körper unbekannt sind, so wird dieser Art von Therapie im Gegensatz zu der mit spezifischen hochwertigen Antikörpern meist eine gewisse Unsicherheit anhaften.

Weichardt führt die schon seit langem bekannten Mehrleistungen nach erstmaligen nicht zu hochgradigen Anstrengungen auf die Protoplasmaaktivierung durch mäßige Mengen derartiger Spaltprodukte, die bei körperlicher Bewegung entstehen, zurück, während dagegen hochgradige Anstrengungen, bei denen sich diese Spaltprodukte in übermäßiger Menge anhäufen, zu Minderleistungen

und verminderter Resistenz führen, was mit dieser Theorie gut übereinstimmt. Experimentelle Untersuchungen nach dieser Richtung liegen auch von Trommsdorff vor. Intensive Ermüdung, ebenso wie längerer Hunger und starke Abkühlung setzten die Bildung von spezifischen Schutzstoffen wesentlich herab, kurzdauernde Muskelanstrengung erhöhte dagegen die Antikörperbildung. Sachgemäßes Trainieren erhöht also auch die Widerstandsfähigkeit gegen infektiöse Prozesse, während Überanstrengungen die Widerstandsfähigkeit herabsetzen. So zeigte Koranyi, daß der Verlauf des Typhus ungünstig war, wenn die Befallenen in den ersten Krankheitsstadien besonders angestrengt waren.

5. Schutzimpfung mit Bakterienextrakten.

Bei der Einspritzung der Bazillen selbst treten mehr oder weniger heftige örtliche und allgemeine Reaktionserscheinungen auf, welche für die praktische Anwendung dieser Impfmethode sehr hinderlich sind. Man hat daher schon lange versucht, einen Impfstoff herzustellen, der sicher wirkt, ohne diese Nebenerscheinungen hervorzurufen, und zwar dadurch, daß man die im Bakterienleib enthaltenen immunisierenden Stoffe möglichst schonend auszieht, so daß das Antigen erhalten bleibt. Hierzu hat man verschiedene Verfahren benutzt: Extraktion durch Autolyse oder Wasser, dann durch chemische und ferner durch mechanische Mittel.

Pyozyanase.

Bei der von Emmerich und Loew angegebenen Pyozyanase handelt es sich um durch Autolyse entstandene Bakterienextrakte, die bakterizide Wirkung haben. In alten Kulturen von Pyozyaneusbazillen findet man bei der mikroskopischen Untersuchung des Bodensatzes keine deutliche Bazillen mehr, die Bakterien sind anscheinend durch ihre eigenen Stoffwechselprodukte aufgelöst. Diese enzymartigen Stoffe entfalten aber nicht nur auf Pyozyaneusbazillen, sondern auch auf andere krankheitserregende Bazillen eine stark bakteriolytische Wirkung. Dieses Enzym, die Pyozyanase, wird in der Weise gewonnen, daß alte, üppig entwickelte Kulturen durch Hindurchschicken durch ein Berkefeldfilter von den Bakterien und Bakterienresten befreit und im Vakuum auf etwa $^1/_{10}$

des Volumens eingedampft werden. Die Pyozyanase tötet in vitro Milzbrand-, Typhus-, Pestbazillen, Streptokokken, Staphylo- und Meningokokken und Diphtheriebazillen in kurzer Zeit ab und wirkt auch auf Diphtheriegift entgiftend. Auch im Tierversuch wurde die bakterizide Wirksamkeit und gleichzeitig die Unschädlichkeit festgestellt; Infektionen mit Milzbrand und Diphtherie wurden durch Pyozyanaseeinspritzung geheilt. Das Mittel wird bei Diphtherie neben der Serumbehandlung durch Versprühen oder Inhalationen teilweise mit Erfolg angewendet, besonders bei den Fällen von Rachendiphtherie, in welchen die Rückbildung der Membranen schleppend vor sich geht, und in septischen Fällen. Das Präparat wird von dem Sächsischen Serumwerk in Dresden in den Handel gebracht.

Tuberkulin.

Tuberkulin. Das ursprüngliche Tuberkulin, Alttuberkulin, wurde von R. Koch im Jahre 1891 angegeben und ist ein Glyzerinextrakt aus Reinkulturen von Tuberkelbazillen. Die 6—8 Wochen alten, auf 4%iger Glyzerinbouillon gewachsenen Kulturen werden bei 90° im Vakuum auf den zehnten Teil des Volumens eingeengt und dann durch Tonfilter filtriert. Durch das Eindampfen der Kulturen entsteht eine konzentrierte Flüssigkeit, die 40% Glyzerin enthält; dabei wird eine Extraktion der Bazillenleiber erreicht. Das Alttuberkulin enthält also die ausgelaugten Bakterienleiber und die in die Bouillon übergegangenen Stoffwechselprodukte (Toxine) der Tuberkelbazillen. Die spezifische Wirkung des Tuberkulins zeigt sich zunächst im Tierversuch. Während das gesunde Meerschweinchen eine Dosis von 1—1,5 g ohne merkliche Beeinflussung erträgt, genügen bei tuberkulösen Tieren Dosen von 0,25—0,5 mg, um das Tier zu töten. Ebensolche Unterschiede finden sich beim Menschen. Der Gesunde ist für Mengen von 1 cg Tuberkulin unempfänglich, die meisten Personen reagieren auf diese Dosis nur mit leichten Gliederschmerzen und vorübergehender Mattigkeit. Bei Tuberkulösen tritt dagegen schon bei Mengen von $^1/_{10}$—1 mg Tuberkulin sowohl eine starke allgemeine, wie auch eine örtliche spezifische Reaktion (Herdreaktion) ein; erstere besteht in Fieber, das meist 6—8 Stunden nach der Einspritzung eintritt und seinen Höhepunkt nach 9—12 Stunden erreicht. Die örtliche Reaktion kann am besten an Lupuskranken beobachtet werden; einige Stunden nach

der Einspritzung fangen die lupösen Stellen an zu schwellen und sich zu röten. Ähnlich tritt eine Reaktion bei allen im Körper vorhandenen Tuberkuloseherden, aber nur bei diesen auf, bei tuberkulösen Lungenaffektionen infolge von Hyperämie und seröser Durchtränkung des tuberkulösen Gewebes Vermehrung der Rasselgeräusche und des Auswurfs. Diese Wirkung des Tuberkulins ist als spezifische Anaphylaxie des tuberkulösen Körpers gegen das eingeführte Gift aufzufassen. R. Koch empfahl die Tuberkulinreaktion zunächst als diagnostisches Hilfsmittel, besonders für solche zweifelhafte Fälle von beginnender Tuberkulose, in denen es nicht möglich ist, durch die bakteriologische oder physikalische Untersuchung eine sichere Auskunft über die Natur des Leidens zu erhalten, welche aber gerade die meiste Aussicht auf Heilerfolge liefern. In vorgeschrittenen Stadien der Tuberkulose tritt nur ausnahmsweise eine Reaktion ein, sie eignet sich daher besonders für die Stellung einer Frühdiagnose. Eine positive Reaktion ist also prognostisch kein schlechtes Zeichen.

Anfangs wurde das Mittel als Diagnostikum viel benutzt, aber unter dem Eindrucke der ungünstigen Heilresultate, besonders wohl wegen der Furcht, daß durch die Einspritzung eine Verschleppung der Tuberkulose nach anderen Organen veranlaßt werde, wurde es wieder fallen gelassen. Doch ist diese Furcht unbegründet.

Die diagnostische Impfung wird in folgender Weise ausgeführt: Zunächst wird die Temperatur des Patienten mindestens einen oder besser zwei Tage lang beobachtet, um die Überzeugung zu gewinnen, daß sie sich unterhalb von 37° bewegt. Kranke mit Temperaturen über 37°, namentlich solche mit Mischinfektionen, sind ungeeignet für die diagnostische Anwendung des Tuberkulins. Die Einspritzung erfolgt subkutan und beginnt mit 0,1 mg Tuberkulin. Als positive Reaktion gilt eine Steigerung von 0,5° gegenüber den bei den vorhergehenden Messungen erreichten Höchsttemperaturen, außerdem tritt eine ausgesprochene Beeinflussung des Allgemeinbefindens ein. Erfolgt auf die erste Einspritzung gar keine oder nur eine geringe Temperaturerhöhung, dann wird mit der Dosis nicht gestiegen, sondern, nachdem die Temperatur wieder vollkommen zur Norm zurückgekehrt ist, dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Sehr oft zeigt sich dann, daß die nunmehr eintretende zweite Reaktion, obwohl die Dosis die nämliche geblieben ist, stärker ausfällt als die erste. Wenn nach den ersten niedrigen Dosen keine Reaktion eingetreten ist, dann steigt man langsam weiter bis 5 mg und schließlich auf 10 mg. Letztere Dosis gibt man der Sicherheit halber zweimal, und erst wenn darauf keine Reaktion erfolgt, ist man zu der Annahme berechtigt, daß keine frische oder im Fortschreiten befindliche Tuberkulose vorliegt. Auch in der Veterinär-

medizin hat das Tuberkulin praktische Bedeutung als Diagnostikum gefunden, namentlich zur planmäßigen Bekämpfung der Rindertuberkulose. Durch Verwendung von Perlsuchtbazillen wird ein Perlsuchttuberkulin, Bovotuberkulin, gewonnen.

Aus dem positiven Ausfall der Reaktion allein, besonders bei größeren Dosen, kann man jedoch die Diagnose einer tuberkulösen Lungenerkrankung nicht stellen, da sie auch bei latenten inaktiven Herden auftritt, vielmehr muß die Reaktion im Zusammenhang mit den übrigen Krankheitserscheinungen einer beginnenden Lungentuberkulose verwertet werden. Der positive Ausfall der Reaktion spricht nur dafür, daß der Untersuchte von Tuberkulose überhaupt befallen ist. Nur die positive örtliche Herdreaktion erlaubt eine Diagnose über den Sitz der Erkrankung.

Das in Deutschland in den Handel kommende Tuberkulin wird staatlich auf seinen gleichbleibenden Gehalt an Toxinen durch Prüfung an tuberkulösen Meerschweinchen kontrolliert. Das Präparat ist nur im unverdünnten Zustand längere Zeit haltbar; die Verdünnungen sind jedesmal mit 0,5% Karbollösung herzustellen.

Außer der subkutanen Tuberkulindiagnostik werden auch Proben angewendet, die bei Tuberkulösen am Ort der Einverleibung eine örtliche Reaktion hervorrufen, die Stichreaktion nach Escherich, die kutane (v. Pirquet), die perkutane (Moro) und die kunjunktivale (Wolff-Eisner, Calmette). Bei der Stichreaktion wird mit einer feinen Kanüle $^1/_{10}$ ccm einer starken Tuberkulinverdünnung in die obere Epidermis so eingespritzt, daß eine stehenbleibende, prallgespannte Quaddel entsteht. Bei positiver Reaktion rötet sich der Stichkanal oder ein Teil desselben und schwillt an. Bei der kutanen Impfung werden zwei Tropfen unverdünnten Alttuberkulins in einem Abstand von etwa 10 cm auf die gereinigte Haut des Unterarms getropft und hierauf mit einem Impfbohrer Skarifikationen ausgeführt. Bei positiver Reaktion tritt schon nach sechs Stunden eine entzündliche Rötung und Infiltration der Impfstelle von verschiedener Stärke ein, meist entwickelt sich eine Papel, die meist nach 24—48 Stunden ihren Höhepunkt erreicht hat. Bei negativer Reaktion zeigt die Impfstelle keine Veränderung. Bei der perkutanen Impfung wird eine 50%ige, aus gleichen Teilen Alttuberkulin und Lanolin bestehende Salbe eingerieben, wobei gleichfalls eine Reaktion in Form von knötchen-

förmigen papulösen Effloreszenzen auftritt. Bei der konjunktivalen Reaktion (Ophthalmoreaktion) wird 1—2 Tropfen einer 1%igen Alttuberkulinlösung in den Konjunktivalsack eingeträufelt oder eine 1—2%ige Tuberkulinsalbe mit einem Glasstab eingestrichen. Die Reaktion tritt meist nach sechs Stunden auf in Form einer entzündlichen Reizung der Konjunktiva, von leichter Rötung bis zu starker Entzündung mit seröser Durchtränkung und leicht fibrinösem Exsudat. Das nicht behandelte Auge bleibt normal. Die Ophthalmoreaktion ist nicht so harmlos wie ursprünglich angenommen wurde, und ist kontraindiziert bei allen Augenerkrankungen, seien sie tuberkulös oder nicht. Die v. Pirquetsche kutane Reaktion gilt, richtig ausgeführt, der subkutanen an Zuverlässigkeit als gleichwertig, und wird wegen ihrer Gefahrlosigkeit und leichten Ausführbarkeit sehr häufig angewendet, insbesondere bei Kindertuberkulose. Bei Erwachsenen hat sie geringeren Wert.

Die therapeutische Anwendung des Tuberkulins hat anfangs vielfach zu Mißerfolgen geführt, doch lag dies hauptsächlich an der falschen Anwendung des Mittels, indem auch Fälle behandelt wurden, die nicht geeignet waren. Besonders die vorgeschrittenen fieberhaften Fälle, bei denen fast stets eine Mischinfektion mit Streptokokken zu beobachten ist, eignen sich nicht für die Tuberkulinbehandlung, ebensowenig Fälle mit erheblicher Gewebseinschmelzung. Dagegen ist bei Fällen von beginnender, reiner Tuberkulose eine günstige Beeinflussung des Tuberkuloseprozesses zu konstatieren. Man beginnt bei der Behandlung mit ganz kleinen Mengen, $^1/_{10}$ mg, und steigt langsam unter möglichster Vermeidung größerer Reaktionen um je $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ mg, bis man 50 mg und mehr erreicht hat; von manchen Seiten wird bis zu einer Höchstmenge von 1000 mg gestiegen. Eine richtig geleitete Tuberkulinkur wirkt nach zwei Richtungen hin heilsam: sie erzeugt eine örtliche Hyperämie des Krankheitsherdes mit Exsudation und Lymphozytenumwallung, ferner tritt durch die langsam steigenden Dosen Tuberkulin eine Giftfestigkeit (Giftimmunität) ein; beide Wirkungen sind von begrenzter Dauer. Es ist daher nach Petruschky ein etappenförmiges Vorgehen erforderlich, um ein dauernd günstiges Ergebnis zu erzielen. Die Kur kann auch ambulant erfolgen, doch kann sie nur erfolgreich von einem Arzt geleitet werden, der das richtige Verständnis für die Wirkungsart des Tuberkulins hat. Die

bei der Behandlung erzielte Tuberkulinunempfindlichkeit ist aber nicht gleichbedeutend mit völliger Ausheilung der Tuberkulose, sondern nur ein Teil einer beginnenden Immunität und eine Steigerung der bereits vorhandenen aktiven Immunisierungsvorgänge.

Außer dem Alttuberkulin werden von den Höchster Farbwerken Präparate aus keimfreier Tuberkelbazillenbouillon (Originaltuberkulin-Alt, TOA) hergestellt; gut gewachsene TB-Kulturen werden durch Bakterienfilter geschickt und dann im Vakuum eingedampft. Das Tuberkulin hält sich nur in unverdünntem Zustande. Ferner bringen die Höchster Farbwerke nach Kochs Vorschrift Tuberkelbazillenemulsion in den Handel, endlich sensibilisierte, d. h. mit Immunserum behandelte, somit mit Immunkörpern beladene Tuberkelbazillen, die therapeutisch zum Teil mit Erfolg verwendet werden. Das Prinzip ist das der kombinierten Immunisierung nach Besredka. Durch Züchtung von TB auf albumosefreien, flüssigen Nährböden und Filtration wurde von R. Koch ein albumosefreies Tuberkulin hergestellt.

Tuberkulin Béranek ist ein Gemisch von extrazellulären filtrierbaren und den intrazellulären Produkten der TB, es wird durch Auslaugung der Bazillen mit Phosphorsäure bei 60—70° gewonnen.

Tebean der Firma Schering wird durch Behandeln von Tuberkelbazillenkulturen mit Galaktoselösung bei 37° gewonnen. Es findet dadurch eine sehr schonende Abtötung der Tuberkelbazillen statt. Das Bovotuberkulol wird von Rindertuberkelbazillen gewonnen.

Das Tuberkulozidin von Klebs ist ein mit Alkohol und Wismut behandeltes Tuberkulin; es soll nicht mehr die schädlichen Stoffe des Tuberkulins, sondern nur noch die heilenden enthalten und wird innerlich per os angewandt.

Die Tulase nach v. Behring wird durch Behandlung von Tuberkelbazillen mit Chloralhydrat dargestellt; nach wochenlangem Stehen scheidet sich eine vollkommen klare Flüssigkeit von einem wachsähnlichen Rückstand ab, der durch sorgfältiges Verreiben mit Wasser in eine gleichmäßige Daueremulsion verwandelt wird, die von ihrem milchartigen Aussehen die Bezeichnung Tulaselaktin erhalten hat. Die Bazillen sind durch die Behandlung so verändert, daß sie auch vom subkutanen Gewebe aus aufgesaugt werden.

Von Deyke wurde aus einem von Lepromen gezüchteten Bazillus, Streptothrix leproides, ein Fettkörper extrahiert, das Nastin, welches, mit Benzoylchlorid gemischt, bei Lepra Reaktionen auslöst und therapeutischen Erfolg zeigt; das Präparat Nastin-B wird von der Fabrik Kalle in den Handel gebracht; aus Tuberkelbazillen wurde ein ähnliches Fett, Tuberkulonastin, gewonnen. Ferner wurde von Deyke und Much aus Tuberkelbazillen mittels chemischer Mittel (Cholin und Neurin) die in den Bazillen enthaltenen Eiweißkörper und Fettkörper in eine lösliche Form übergeführt; mit diesen Präparaten, Tb-A und TB-L, gelang es, Meerschweinchen zu immunisieren und vor einer Infektion zu schützen.

Much spaltet den Tuberkelbazillus mit Milchsäure in einen löslichen, das Tuberkulin enthaltenden, und einen unlöslichen Bestandteil. Der wasserunlösliche Bestandteil läßt sich wiederum in drei Teile: 1. Eiweiß, 2. Lipoid und Fettsäure, 3. Neutralfett und Fettalkohol spalten. Dies sind nach Much die Bestandteile, welche in reizender (reaktiver Form) Tuberkulinimmunität erzeugen, die Partialantigene, während das Tuberkulin die Immunität durchkreuzt.

Much prüft in jedem Falle mit seinen drei Partialantigenen in bestimmter Verdünnung durch intrakutane Impfung und erhält so seine „Immunitätsanalyse". Sie liefert ihm mathematisch den jeweiligen Schwellenwert für die Immunität gegenüber jedem der drei Partialantigene, und gibt ihm so die Grundlage für eine mathematische Berechnung des jeweils für die Immuntherapie anzuwendenden Partialantigens.

Von Uhlenhuth wird aus leprösen Organen durch Auflösung mit Antiformin ein „Leprin" gewonnen, das zu Immunisierungs- und auch zu diagnostischen Zwecken dienen kann.

Hierher gehören auch die Immunisierungsversuche gegen menschliche Tuberkulose mit Kaltblütertuberkelbazillen. Moeller versuchte zuerst eine Immunisierung gegen Tuberkelbazillen mit anderen säurefesten Bazillen und mit Bazillen, die aus einer Schildkröte gezüchtet worden waren, aber ohne deutlichen Erfolg. Dasselbe ungünstige Resultat hatten Klopstock und Seligmann. Dieudonné benutzte zur Vorbehandlung eine für Meerschweinchen nicht pathogene Kultur, welche aus mit Säugetiertuberkelbazillen infizierten Fröschen gezüchtet war und dem Fischtuberkelbazillus nahestand, und erzielte nur einen lebensverlängernden Impferfolg. Friedemann hatte mit Schildkrötentuberkelbazillen bei Meerschweinchen und Rindern anscheinend günstige Erfolge. Einen solchen Stamm verwendete er zur Schutzimpfung und zur Behandlung beim Menschen. Die Ansichten über den Erfolg sind zurzeit noch widersprechende. Die von Kruse kontrollierten Präparate (lebende Kaltblütertuberkelbazillen) kommen als Impfstoff in den Handel, werden aber hauptsächlich zur Behandlung nicht zu weit vorgeschrittener Fälle von Lungentuberkulose, sowie von chirurgischer Tuberkulose verwendet.

Ein ähnlicher Impfstoff, das Chelonin, ist ebenfalls ein „Schildkrötentuberkulose-Vakzin".

Tuberkulin TR. Dieses Tuberkulin, dessen Herstellungsweise von R. Koch im Jahre 1897 veröffentlicht wurde, ist grundverschieden von dem früheren Präparat und hat nur den Namen und die Herkunft aus Tuberkelbazillenkulturen mit diesem gemein. Das Tuberkulin TR besteht aus unveränderten Inhaltsstoffen der frischen, möglichst virulenten Tuberkelbazillen, die ohne chemische Eingriffe auf mechanischem Wege in eine resorbierbare Form übergeführt sind. Dies geschieht folgendermaßen: Die lebenden Kulturen werden im Vakuumexsikkator getrocknet, mit Ma-

schinen zerrieben und mit destilliertem Wasser aufgenommen. Durch wiederholtes Zentrifugieren läßt sich diese Flüssigkeit in eine obere, klar durchsichtige Schicht, welche frei von Bakterienresten ist, und in einen Bodensatz trennen. Die oberste Schicht nannte Koch TO; der gebliebene Rest, der nochmals getrocknet, dann verrieben und zentrifugiert wird, wird als Tuberkulin TR bezeichnet. Meerschweinchen konnten mit TR immunisiert werden, so daß sie wiederholte Impfungen mit virulenten Kulturen ertrugen, ohne infiziert zu werden; es tritt Bakterienimmunität ein. Erkrankte und dann mit TR behandelte Meerschweinchen zeigten regressive Veränderungen in den bereits erkrankten Organen.

Neutuberkulin (Bazillenemulsion) ist eine Aufschwemmung gut getrockneter und verriebener Tuberkelbazillen in Wasser mit Zusatz gleicher Teile Glyzerin. Das von den Höchster Farbwerken in den Handel gebrachte Präparat ist eine Aufschwemmung von 0,5 g Tuberkelbazillen in einem Gemisch von 50 ccm Wasser und 50 ccm Glyzerin. 1 ccm des Präparates entspricht 5 mg der pulverisierten Tuberkelbazillen. Die Behandlung beginnt mit $^1/_{1000}$ mg und steigt in Zwischenräumen von 5—8 Tagen, je nach der Höhe der Dosis, allmählich bis auf 10 mg.

Mallein.

Das Mallein ist ähnlich wie das Tuberkulin gewonnen und gehört ebenfalls zu den Bakterienproteinen. Zur Herstellung des Malleins werden nach Roux und Nocard hochvirulente Rotzkulturen in Bouillon mit 5% Glyzerinzusatz nach einem einmonatigen Aufenthalt im Brutschrank durch Erhitzen abgetötet, bis auf den zehnten Teil ihres Volumens eingedampft und filtriert. Das so erhaltene rohe Mallein hält sich bei einem Gehalte von 50% Glyzerin lange, wenn es gegen Licht und Wärme geschützt ist. Neuerdings wird ein Trocken-Mallein hergestellt durch Eindampfen von Bouillonkulturen, Ausfällen mit Alkohol und Trocknen des Niederschlages.

Zu diagnostischen Zwecken wird die Mallein-Augenprobe beim Pferd angewendet, doch ist sie nicht ganz einwandfrei. Es wird eine 1%ige Lösung von Trocken-Mallein in den Lidsack eines Auges eingeträufelt. Die Reaktion besteht in dem Auftreten eines eitrigen gelblich-weißen Augenausflusses, Rötung und

Schwellung der Lidbindehaut und Verklebung der Augenlider. Auch die Agglutination wird zur Rotzdiagnose benutzt und hierzu von der Firma Merck in Darmstadt ein Rotzdiagnostikum in den Handel gebracht, das ähnlich wie das Typhusdiagnostikum aus fein zerriebenen Bazillen besteht. Sehr bewährt hat sich die Diagnose mit Hilfe der Komplementbindung S. 52.

Auch bei anderen Bakterien wurde die Auslaugung der immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern mittels chemischer Substanzen versucht.

Bakterienplasmine.

Dieses Verfahren geht von der Entdeckung E. Buchners aus, dem es gelang, den plasmatischen Zellsaft, d. h. die vollen Inhaltsbestandteile niederer Pilze, unter Ausschluß jeder chemischen Einwirkung, also so gut wie unverändert, zu gewinnen. Die Methode besteht in mechanischer Zerreibung der feuchten Pilzmasse unter Zumischung von Infusorienerde und feinem Quarzsand und nachfolgender Auspressung des so gewonnenen Teiges in der hydraulischen Presse bei 4—500 Atmosphären. E. Buchner zeigte, daß mit dem auf diese Weise hergestellten Preßsaft der Hefe echte alkoholische Gärung von Zuckerlösung zustande kommt. Die Gärung gelingt also mit dieser vollkommen zellfreien, eiweißhaltigen Lösung ohne Anwesenheit und Mitwirkung irgend welcher lebender Organismen, während man früher die Gärtätigkeit als unbedingt an die lebende Zelle gebunden ansah. Offenbar löst also bei der Gärung die Hefezelle nicht als solche durch ihren Lebensprozeß die Wirkung aus, sondern es ist für diese Leistung der Zelle ein besonderer enzymartiger Stoff vorhanden, der als eigentlicher Träger der Gärwirkung angesehen werden muß. Dieser Stoff, der den Namen Zymase erhalten hat, ist zwar das Erzeugnis der Hefezelle, kann aber, wenn er einmal von dieser fertig gebildet wurde, auch unabhängig von der lebenden Zelle seine Wirkung ausüben. H. Buchner und M. Hahn suchten die Inhaltsstoffe der Bakterien auf gleichem Wege zu gewinnen. Durch Zerreiben der Bakterienmassen und nachheriges Auspressen bei 4—500 Atmosphären wurden bei einer Reihe von Bakterien, Cholera-, Typhus-, Tuberkel-, Milzbrandbazillen, sowie Staphylokokken, Zellsäfte gewonnen, die als Plasmine bezeichnet werden (Typhoplasmin,

Choleraplasmin, Tuberkuloplasmin usw.). Im Tierversuch zeigten diese Plasmine immunisierende Wirkungen, doch sind beim Menschen keine Versuche damit angestellt worden.

Mac Fadyen und Rowland stellten nach einem ähnlichen Prinzip einen Impfstoff aus Typhus- und Cholerabakterien her, indem sie die getrockneten Bakterien durch flüssige Luft bei — 180° hart gefrieren ließen und in diesem Zustand fein zerrieben. Die so erhaltenen Stoffe sind als Endotoxine aufzufassen.

Nach Loeffler werden Bakterien 2—3 Stunden bei 120° getrocknet und zu feinem Pulver zerrieben. Hiernach ist die antigene Eigenschaft der Bakterien vollkommen erhalten, so daß damit die verschiedenen Antikörper erzeugt werden können. Besredka erhitzte Agarkulturen bei 60° eine Stunde lang, trocknete sie im Vakuum und zerrieb sie dann im Achatmörser eine Stunde lang; eine Aufschwemmung des Pulvers in Kochsalzlösung wird zwei Stunden im Wasserbad bei 60° stehengelassen, die Bazillenmasse fällt zu Boden, und die darüberstehende Flüssigkeit stellt eine Lösung des Endotoxins dar.

6. Immunisierung mit Stoffwechselprodukten der Bakterien.

Wie bereits erwähnt, bilden verschiedene Bakterienarten in flüssigen Nährböden lösliche Gifte. Das von den Diphtheriebazillen gebildete Toxin wurde zuerst von Roux und Yersin, das Tetanustoxin von Faber, Brieger und C. Fraenkel dargestellt. Die ersten Versuche über aktive Immunisierung mit Stoffwechselprodukten von Bakterien wurden von Salmon und Smith im Jahre 1886 angestellt; sie immunisierten Tauben gegen Hog-Cholera durch Behandlung mit den filtrierten Kulturen der Hog-Cholerabazillen. Charrin immunisierte Kaninchen gegen Pyozyaneusinfektion durch die löslichen Kulturprodukte des B. pyocyaneus. Bei diesen beiden Versuchen handelte es sich aber um Bakterienimmunität und nicht um Giftimmunität. Foà und Bonome zeigten dann die Möglichkeit einer Immunisierung gegen ein Bakteriengift bei ihren Versuchen mit filtrierten Proteuskulturen, und R. Koch hat in seinen ersten Arbeiten über das Tuberkulin zuerst dieses rationelle Verfahren der Giftimmunisierung durch Aufsteigen von kleinen zu immer größeren Giftdosen angegeben.

C. Fraenkel schwächte die Giftwirkung des Diphtheriegiftes

durch Erwärmen auf 60° ab, während v. Behring und Kitasato hierzu chemische Mittel, insbesondere Jodtrichlorid, benutzten. Es zeigte sich, daß Tiere, welche mit einem solchen abgeschwächten Gift vorbehandelt waren, allmählich auch das unveränderte Toxin ertrugen, sie hatten also Immunität gegen das Toxin gewonnen. v. Behring und Kitasato zeigten dann, daß das Blut bzw. das Blutserum solcher aktiv gegen Toxine immunisierter Tiere antitoxische Eigenschaften besitzt und daß man mit einem solchen Serum andere Tiere gegen das betreffende Toxin schützen und kranke Tiere heilen kann. Durch diese Entdeckung waren die Grundlagen für die passive Immunisierung und die Blutserumtherapie gegeben.

II. Passive Immunisierung.

Während das Blut natürlich resistenter Tiere nicht imstande ist, auf andere Tiere Immunität zu übertragen, besitzt, wie v. Behring zeigte, das Blut künstlich gegen gewisse Infektionskrankheiten immunisierter Tiere starke schützende Eigenschaften. Schon vorher hatten Richet und Héricourt im Jahre 1888 berichtet, daß das Serum eines Hundes, der gegen Staphylokokken immunisiert war, bei anderen Tieren schützende Eigenschaften gegen diese Infektion ausübt. Babes und Lepp zeigten ferner 1889, daß die immunisierenden Stoffe bei Wut im kreisenden Blute sein müssen und mit dem Blute übertragen werden können. v. Behring und Kitasato teilten dann in einer im Dezember 1890 erschienenen Arbeit mit, daß es möglich ist, mittels eines von aktiv immunisierten Tieren gewonnenen Serums mit Diphtherie und Tetanus infizierte Tiere sowohl zu heilen als auch die gesunden derartig vorzubehandeln, daß sie später nicht mehr an Diphtherie bzw. an Tetanus erkrankten. Eingehende und für unsere Kenntnisse über passive Immunisierung äußerst wichtige Versuche machte Ehrlich mit verschiedenen Pflanzengiften (Rizin, Abrin und Robin). Ehrlich zeigte, daß das Blut gegen Rizin und Abrin hochimmunisierter Tiere, dem Rizin oder Abrin zugemischt, diese Gifte für andere, nicht vorbehandelte Mäuse völlig unschädlich macht. Ebenso schützte die vorherige Einspritzung kleiner Mengen des Serums gegen die nachfolgende Einverleibung des Giftes. Dabei zeigte sich eine deutliche Spezifität dieser Schutzstoffe; das Serum der rizin-

festen Tiere schützte nur gegen Rizin, das der abrinfesten nur gegen Abrin. Gleichzeitig stellte Ehrlich fest, daß nicht nur mit dem Blutserum der immunisierten Tiere, sondern auch mit der Milch aktiv immunisierter Mütter eine passive temporäre Übertragung der Immunität auf andere Individuen möglich ist.

Bei Versuchen an Mäusen mit Rizin und Abrin zeigte sich, daß Junge von einem abrinimmunen Vater und einer nicht immunisierten Mutter keine Abrinimmunität erbten, während immunisierte Mütter ihre Giftfestigkeit auf ihre Nachkommen vererbten. Es war also die künstliche Immunität nicht durch den Vater, sondern durch die Mutter übertragen worden. Daß hierbei die Milch wesentlich beteiligt ist, konnte Ehrlich durch seinen Ammenversuch beweisen. Nach dem Wurf einer immunisierten und einer ungefähr gleichzeitig befruchteten Kontrollmaus wurden die Mütter vertauscht. Die von der immunen Maus abstammenden, aber von einem normalen Kontrolltier gesäugten Jungen besaßen schon nach 21 Tagen nur noch einen außerordentlich niedrigen Immunitätsgrad, während die immune Amme den von der nichtimmunen Maus abstammenden Säuglingen mit ihrer Milch einen verhältnismäßig hohen Grad von Immunität verlieh. Auch für Tetanus und Diphtherie wurde die Übertragung der antitoxischen Immunität durch die Milch auf den Säugling erwiesen. Hierbei zeigten Ehrlich und Hübener, daß die von der Mutter übertragene Immunität mit dem Ende des zweiten Monats, sicher nach dem dritten Monat, erlischt. Diese Immunität ist demnach eine vorübergehende und geht nach der Ausscheidung der Antitoxine wieder verloren. Die Enkelgenerationen, d. h. solche Tiere, die der Paarung der Nachkommen immuner Eltern entstammen, zeigen daher keine Spur von Giftimmunität mehr.

Im Gegensatz zu der aktiven Immunisierung tritt bei dieser passiven Serumübertragung keinerlei Reaktion im geimpften Körper ein, es bildet sich kein neues Antitoxin. Ferner tritt der Impfschutz sehr rasch, meist sofort nach der Einverleibung des Serums ein, dagegen geht er wenigstens bei der Verwendung fremdartigen Serums auch bald, meist innerhalb 10—14 Tagen, wieder verloren, da die im Serum befindlichen Antitoxine wieder aus dem Körper auf verschiedenen Wegen ausgeschieden oder auch irgendwie zerstört werden.

Die antitoxischen Sera wirken nur neutralisierend auf das von den Bazillen sezernierte Gift, dagegen nicht auf die Bakterien selbst. Verschieden hiervon sind die bakteriziden oder antiinfektiösen Sera (Typhus, Cholera, Pest u. a.); diese töten die lebenden Bakterien ab, lassen aber die in oder an diesen befindlichen Gifte unbeeinflußt, so daß unter Umständen ein Tier bei der Anwendung dieser Sera trotzdem noch stirbt, und zwar an Ver-

giftung. Der Unterschied zwischen antitoxischem und bakterizidem Serum läßt sich beim B. pyocyaneus beobachten. Wie v. Wassermann zeigte, erhält man bei dieser Bakterienart je nach dem Vorgange des Immunisierens ein antitoxisches oder ein bakterizides Serum, und zwar das erstere durch Vorbehandlung der Tiere mit den von den Bazillen befreiten Bouillonkulturen, das letztere mit den Bazillenleibern selbst. Das bakterizide Serum schützte nicht gegen das Gift, das antitoxische aber gegen das Gift und auf diese Weise gegen die Bazillen selbst. Auch bei Diphtherie gelang es, neben dem antitoxischen ein bakterizides Serum zu gewinnen; dieses war durch Vorbehandlung von Tieren mit den Leibern der Diphtheriebazillen, das erstere durch Einverleibung der Sekretionsprodukte der Diphtheriebazillen, des Diphtherietoxins, hergestellt.

In neuerer Zeit wurden von verschiedenen Seiten Versuche gemacht, die in den Bakterienleibern enthaltenen Toxine darzustellen. Bei Typhus- und Cholerabazillen wurden Toxine gewonnen, welche die Eigenschaften von Antigenen besitzen, d. h. die Bildung von Antitoxinen auslösen. Man hat daher vielfach den früher scharf betonten Gegensatz zwischen sezernierten Giften und Endotoxinen fallen gelassen. Es ist oft schwer zu unterscheiden, ob die Bakterien das in den Kulturen nachweisbare Gift sezernieren oder nach Auflösung ihrer Leibessubstanzen durch Mazeration abgegeben haben. Allerdings stehen diese Gifte an Wirksamkeit den seither als typisch betrachteten Diphtherie- und Tetanustoxinen bedeutend nach und zeigen auch nicht streng spezifische Wirkung. Ferner neutralisieren die daraus hergestellten Gegengifte nicht immer nach dem Gesetz der Multipla (S. 22), sondern nur in bestimmten Grenzen, so daß doch gewisse Verschiedenheiten vorhanden sind. Häufig wird auch, wie R. Pfeiffer hervorhebt, eine antitoxische Wirkung solcher Sera nur dadurch vorgetäuscht, daß ein Abbau der giftigen Bakterienspaltprodukte zu nicht mehr giftigen Verbindungen stattfindet.

Für die praktische Verwertung eines Serums mußte man die bei der Immunisierung spezifisch entstehenden Immunsubstanzen möglichst anhäufen. Diese Möglichkeit verdanken wir vor allem den Arbeiten Ehrlichs, der zuerst ein Serum von verhältnismäßig hohem Antitoxingehalt herstellte. Jetzt ist man in der Lage, ein Serum von hoher Schutzkraft, das also schon in kleinen Mengen

wirksam ist, fabrikmäßig herzustellen. Die Immunisierung gegen Bakteriengifte bot anfangs große Schwierigkeiten. Zunächst ist die Gewinnung eines starken und gleichmäßigen Giftes notwendig, dessen niedrigste tödliche Dosis bestimmt werden muß. Sehr schwierig ist dann das Erlangen der Grundimmunität, d. h. einer Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen eine sonst noch eben sicher tödliche Dosis. Hierzu benutzt man entweder Gift, das durch Zusatz von chemischen Stoffen (Jod) abgeschwächt ist, oder man beginnt mit kleinen, weit unter der tödlichen Dosis gelegenen Mengen, oder endlich man verwendet ein Gemisch von Toxin und Antitoxin. Erst dann spritzt man kleine Dosen des unveränderten Giftes ein, die dann allmählich gesteigert werden. Nach jeder Gifteinverleibung reagiert der Organismus der Tiere in Gestalt von Temperatursteigerung, Veränderung des Körpergewichtes und des Allgemeinbefindens. Man wartet daher mit jeder neuen Gifteinspritzung, bis die vorhergehende Reaktion völlig vorübergegangen ist. Öfter beobachtet man bei schon mehrfach eingespritzten Tieren eine Überempfindlichkeit gegen das Gift; die Tiere gehen trotz sehr bedeutenden Antitoxingehaltes ihres Blutes oft schon nach verhältnismäßig geringfügigen Giftdosen zugrunde (S. 85). Brieger und Ehrlich beobachteten die Menge des Antitoxins in der Milch einer tetanusimmunisierten Ziege bei den einzelnen Reaktionen während der Immunisierung. Nach jeder neuen Toxineinverleibung folgt zunächst ein Rückgang des vorher vorhandenen Antitoxins, welcher nicht etwa der durch das neu eingeführte Gift neutralisierten Antitoxinmenge entspricht, sondern außerordentlich viel bedeutender ist (negative Phase). Vom fünften Tage ab folgt eine zweite Periode, in der der Antitoxingehalt stetig ansteigt, um sich weit über den ursprünglichen Antitoxingehalt zu erheben (positive Phase). Am 17. Tage wird der Höhepunkt erreicht; dieser wird jedoch nur ganz kurz festgehalten; es folgt ein zweiter Abfall (zweite negative Phase), dann kommt die vierte Phase, die Phase des Konstantbleibens des Antitoxins. Bei Tieren, die einmal hochimmunisiert sind, genügt es, alle Monate mehrere Male Toxininjektionen vorzunehmen, um den Immunitätsgrad festzuhalten. Zu der Gewinnung des antitoxischen Serums im großen werden allgemein Pferde benutzt. Bei den einzelnen Serumarten ist die Technik der Immunisierung verschieden.

Die Gewinnung eines wirksamen antibakteriellen Serums ist ziemlich schwierig; zwar gelingt es leicht durch aktive Einverleibung anfangs von abgetöteten und später von lebenden Kulturen spezifische Antikörper enthaltendes Serum zu gewinnen, doch sind die bis jetzt hergestellten Sera noch von ziemlich niedrigem Wirkungswert. Es ist aber möglich, daß durch Auswahl geeigneterer Versuchstiere und modifizierte Verfahren ein für praktische Zwecke brauchbares Serum hergestellt werden kann. Zurzeit ist aber zur Erzielung einer Bakterienimmunität die aktive Immunisierung, besonders mit abgetöteten Kulturen, der passiven überlegen.

Passive Immunisierung mit Seren, welche rein antitoxisch wirken.

Diphtherie.

v. Behring und Wernicke machten in ihrer im Jahre 1892 erschienenen Arbeit die ersten Mitteilungen über die Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei der Diphtherie. Die dabei von den beiden Verfassern erzielten Ergebnisse waren damals schon so weit zum Abschluß gekommen, daß sie bereits an eine Verwertung für den durch die Diphtherie bedrohten und für den diphtheriekranken Menschen denken konnten. Die ersten bei großen Tieren hergestellten Sera hatten schon deutliche Heilwirkung; besonders wirksame Sera erhielt Wernicke bei Hunden.

Bei der Herstellung des Diphtherieserums macht die Grundimmunität, die primäre Immunisierung der Tiere, gewisse Schwierigkeiten. C. Fraenkel benutzte hierzu drei Wochen alte Bouillonkulturen, welche eine Stunde lang auf 65—70° erhitzt worden waren, v. Behring schwächte das von den Diphtheriebazillen gewonnene Gift durch Zusatz von Jodtrichlorid, Roux und Martin durch solchen von Jodjodkaliumlösung ab. Neuerdings nimmt man nach v. Behring sehr starke Verdünnungen des Diphtheriegiftes, die eben noch krankmachende Wirkungen zeigen, oder ein Gemisch von Toxin und Antitoxin mit geringem Überschuß von Toxin. Nachdem so ein gewisser Immunisierungsgrad erreicht ist, wird dann vollwirksames Diphtheriegift in steigenden Dosen angewandt. Von der Wirksamkeit des Diphtheriegiftes hängt in erster Linie die Gewinnung eines hochwertigen Serums ab. Man läßt hierzu die Diphtheriebazillen im Brutschrank einige Wochen stehen und gibt dann reichlich Toluol zu, wodurch die Bakterien abgetötet werden und allmählich zu Boden sinken. Roux gewinnt das Gift durch Filtration mittels Porzellanfilter von 2—4 Wochen alten Kulturen. Wird das Diphtheriegift im Dunkeln und kühl gehalten, so behält es lange

seine Wirksamkeit, besonders auch, wenn es in einem bis oben gefüllten und mit luftdichtem Verschluß versehenen Gefäß und mit einem antiparasitären Mittel (Toluol) versetzt aufbewahrt wird.

Für die Gewinnung des Diphtherieserums werden meist Pferde benutzt, die sich verhältnismäßig leicht immunisieren lassen. Nach jeder subkutanen Gifteinverleibung treten bei den zu immunisierenden Tieren Reaktionen auf, welche sich in Allgemeinerscheinungen (Temperatursteigerung) und örtlichen Veränderungen an der Einspritzungsstelle (Infiltrationen) äußern. Je nach der Empfänglichkeit des Tieres und nach der Menge des Giftes richtet sich der Verlauf der Reaktion. Die Tiere müssen dabei sorgfältig beobachtet und besonders auch gewogen werden; sobald sich eine dauernde Abnahme des Körpergewichtes zeigt, sind die Einspritzungen zu unterbrechen. Man kann bei der Immunisierung langsam vorgehen, oder aber man steigt rasch mit den Dosen. Es ist notwendig, große Giftmengen zur Verfügung zu haben und bei einem Wechsel das neu in Gebrauch zu ziehende Gift mit dem alten gleichwertig zu machen. Allmählich vertragen die Tiere sehr große Mengen Diphtheriegift (ein Liter und mehr) auf einmal. Meist ist der Immunisierungsvorgang in 2—3 Monaten beendet, und das Blutserum der Tiere hat dann eine sehr beträchtliche antitoxische Eigenschaft erlangt. Der höchste Grad ist etwa zehn Tage nach der letzten Toxininjektion erreicht. Allerdings ist diese Fähigkeit individuell verschieden, ohne daß man einen Grund hierfür bis jetzt kennt.

Wenn ein Pferd einen hohen Antitoxingehalt seines Blutes zeigt, so wird ihm Blut, und zwar 5—6 Liter, mittels Troikart aus der Vena jugularis entnommen, aus dem sich etwa drei Liter Blutserum absetzt. Um den Antitoxingehalt des Blutes zu erhalten, macht man den Pferden von Zeit zu Zeit Einspritzungen von kleinen Dosen Toxin (25—100 ccm), doch nimmt die Fähigkeit der Antitoxinerzeugung allmählich ab, wahrscheinlich infolge einer Abstumpfung des Organismus gegen das Toxin.

Eine Reindarstellung des Diphtherieantitoxins ist trotz vielfacher Bemühungen noch niemals geglückt. Auch Konzentrationsmethoden: Ausfrieren (Bujwid), sowie Aussalzen (Tizzoni, Dieudonné, Brieger, Aronson u. a.) haben in Deutschland Allgemeinanwendung nicht gefunden. Man gebraucht hier immer noch nur das unveränderte Immunserum sachgemäß behandelter Pferde. Dagegen hat in Amerika das Gibsonsche Konzentrationsverfahren Verbreitung erlangt: Antitoxisches Blutplasma wird fraktioniert und nach und nach mit höher konzentrierten Ammonsulfatlösungen gefällt. Die Globulinfällungen der höheren Fraktionen, welche in gesättigter Chlornatriumlösung löslich sind, enthalten verhältnismäßig mehr Antitoxin als die Globulinfällungen der niederen. Durch geschickte Benutzung dieses Umstandes gelingt es, aus dem 400fachen Serum eine 2000fache Globulinlösung herzustellen.

Die genaue Bestimmung des Immunisierungswertes ist für die Verwendbarkeit eines Serums von der größten Bedeutung,

und in Deutschland darf nur ein Serum in den Handel kommen, das im staatlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. geprüft wurde.

Die der Wertbemessung der Sera zugrunde gelegte Maßeinheit, die Immunitätseinheit, I.-E., ist zunächst ein willkürlich gewähltes Maß; als solche wurde von v. Behring und Ehrlich diejenige kleinste Menge Antitoxin bezeichnet, die die 100fache tödlich Dosis (DL) Gift für ein Meerschweinchen von 250 g unschädlich macht. Ein Serum, von dem 1 ccm die 100fache tödliche Dosis unschädlich macht, ist ein einfaches Normalserum; es enthält in 1 ccm 1 I.-E. Ein Serum, von dem schon 0,01 ccm genügt, ist ein 100faches und enthält in 1 ccm 100 I.-E. usw. Die Erfahrung zeigte aber, daß die Bakteriengifte außerordentlich veränderlich und außerdem keine einheitlichen Körper sind; ihre Giftwirkung und die Fähigkeit, Antitoxin zu binden, geht nicht parallel, so daß die Prüfung desselben Serums mit der 100fach tödlichen Dosis verschiedener Gifte sehr widersprechende Ergebnisse brachte. Man benutzt daher jetzt nicht mehr das Toxin, sondern ein im Vakuum eingetrocknetes Normalantitoxin als Ausgangspunkt für die Wertbestimmung, das in Mengen von 2 g in einem luftleeren, vollkommen trockenen, vor Licht geschützten Vakuumröhrchen aufbewahrt wird, und so sich lange unverändert hält. Alle 2—3 Monate wird ein solches Röhrchen geöffnet und 2 g in 200 ccm einer Glyzerin-Kochsalzlösung gelöst. Die Lösung enthält in 1 ccm den hundertsten Teil vom Gehalte des Trockenserums; wenn dieses z. B. 1700 I.-E. enthält (wie das erste so behandelte Serum des Instituts), so enthält die Lösung 17 I.-E. in 1 ccm, 1 ccm einer 17fachen Verdünnung, also 1 I.-E. 1 ccm dieser Verdünnung wird zusammen mit steigenden Mengen von Giftlösungen Meerschweinchen eingespritzt und beobachtet, bei welcher Giftlösung der Tod des Meerschweinchens nach vier Tagen erfolgt. Ehrlich stellte für die Ermittlung der Giftlösungen zwei Grenzwerte (Limes-L) auf; die Giftmenge, welche durch 1 I.-E. so weit neutralisiert wird, daß eine tödliche Giftdosis im Überschuß bleibt, die Tiere also am vierten Tage eingehen, wird als L+ (Limes tot) bezeichnet, während L_0 (Limes glatt) die Dosis ist, welche mit 1 I.-E. vollkommen neutralisiert wird, so daß das Gemisch keine Giftwirkung mehr auslöst. Mit der so ermittelten Testgiftdosis L+ kann man jedes Serum bestimmen, indem man die Testdosis mit verschiedenen Mengen Serum mischt. Erwartet man, daß das zu prüfende Serum 200 I.-E. in 1 ccm enthält, so stellt man sich eine Lösung des Serums in 200facher Verdünnung her und spritzt davon 1 ccm zusammen mit der Giftlösung einem Meerschweinchen von 250 g Gewicht ein. Stirbt das Tier in vier Tagen, so enthält das Serum 200 I.-E. Bleibt es aber am Leben, so enthielt der zugefügte 1 ccm Serum mehr als eine I.-E., und das Serum enthält mehr als 200; stirbt das Tier schon nach drei Tagen, so hat das Serum weniger als 200 I.-E. Der Tod oder das Überleben des Tieres zeigt also ohne weiteres den Wertgehalt des Serums an. Das Verfahren ist in der Praxis einfach und so genau, daß höchstens 5% Fehler entstehen. Die jetzt in der Prüfungstechnik gebrauchten

Maßeinheiten, I.-E., sind also willkürlich gewählt, und der Maßstab, das Testantitoxin, wird dauernd im Institut für experimentelle Therapie in besonders beschaffenen luftleeren Gefäßen aufbewahrt und auch abgegeben.

Bei diesem Verfahren, bei dem Toxin und Antitoxin gemischt eingespritzt werden, wird nur die giftneutralisierende Fähigkeit des Serums bestimmt, nicht die schützende und die heilende (getrennte Einspritzung von Toxin und Serum). Wie Marx durch Versuch nachwies, gehen diese drei Faktoren, die Fähigkeit, Gift zu neutralisieren und die zu heilen und zu schützen, Hand in Hand. Gegenüber der Angabe von R. Kraus, daß Antitoxinmenge und Heilwert nicht immer übereinstimmen und besonders dem hochwertigen Diphtherieserum eine geringere Heilwirkung zukomme als dem geringwertigen, wurde von Berghaus auf Grund eingehender Untersuchungen festgestellt, daß der Heilwert des Serums einzig und allein von seinem Gehalt an I.-E. abhängig ist, gleichgültig, ob diese Einheit von einem hoch- oder niederwertigen Serum gewonnen wird. In Frankreich wird auch der Heilwert dadurch ermittelt, daß man Tieren eine tödliche Menge Toxin und sechs Stunden später abgestufte Mengen Serum einspritzt; lebt das Meerschweinchen am sechsten Tage, so ist es als geheilt zu betrachten.

Außer der Bestimmung der I.-E. wird noch im Institut für experimentelle Therapie das Serum auf seine Keimfreiheit geprüft, ferner ob der in Deutschland vorgeschriebene Zusatz von Desinfizientien (0,5 % Karbol oder 0,4 % Trikresol) nicht überschritten ist, und endlich ob größere Mengen von Serum nicht Toxine, ganz besonders Tetanustoxine, enthalten. Die Eindickung des Serums zur Konzentration des Antitoxingehaltes ist unstatthaft; es werden daher neuerdings die Diphtheriesera auch auf ihren Eiweißgehalt untersucht und diejenigen Sera, die mehr als 12 % Eiweiß enthalten, beanstandet. In Deutschland darf nur ein Serum in den Handel kommen, das allen diesen Anforderungen entspricht und unter Aufsicht abgefüllt wird. Die kontrollierten Fläschchen tragen als Kennzeichen eine Bleiplombe, die auf der einen Seite den preußischen Adler, auf der anderen die Zahl der im Fläschchen enthaltenen I.-E. trägt. In dem Prüfungsinstitut werden von jeder Serumprobe Fläschchen zurückbehalten, die von Zeit zu Zeit (nach sechs Monaten und zwei Jahren) auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Das Heilserum hält allerdings seinen Wert sehr lange, jedenfalls jahrelang unverändert, wenn es vor Licht geschützt und an einem kühlen Ort aufbewahrt wird. Sobald jedoch eine Abnahme der Wirksamkeit um mehr als 10 % in dem Institut bemerkt wird, werden sämtliche noch im Verkehr befindlichen Fläschchen der-

selben Probe, welche zu diesem Zweck mit einer bestimmten Nummer („Operationsnummer") versehen sind, eingezogen.

Das Diphtherieheilserum wird in Deutschland zurzeit von sechs verschiedenen Fabrikationsstätten in den Handel gebracht (von den Farbwerken zu Höchst a. M., von der Scheringschen Fabrik zu Berlin, von Merck in Darmstadt, von Ruete-Enoch in Hamburg, von dem Sächsischen Serumwerk und von den Behringwerken in Marburg), in Österreich von dem Serotherapeutischen Institut zu Wien, in der Schweiz von dem Seruminstitut zu Bern.

Die Behringwerke Bremen und Marburg a. L. bringen Diphtherieheilserum mit folgendem A.-E.-Gehalt, Nummern und verschiedenfarbigen Packungen in den Handel:

1. 400fach (1 ccm = 400 A.-E.)

Nr.					
Nr. 0	zu 0,5 ccm,	gelbe	Packung	=	200 A.-E.
„ 1	„ 1,0 „	grüne	„	=	600 A.-E.
„ 2	„ 2,5 „	weiße	„	=	1000 A.-E.
„ 3	„ 3,75 „	rote	„	=	1500 A.-E.
„ 4	„ 5,0 „	violette	„	=	2000 A.-E.
„ 6	„ 7,5 „	blaue	„	=	3000 A.-E.

2. 500fach (1 ccm = 500 A.-E.)

Nr.					
Nr. 0D	zu 1 ccm,	gelbe	Packung	=	500 A.-E.
„ IID	„ 2 „	weiße	„	=	1000 A.-E.
„ IIID	„ 3 „	rote	„	=	1500 A.-E.
„ IVD	„ 4 „	violette	„	=	2000 A.-E.
„ VID	„ 6 „	blaue	„	=	3000 A.-E.
„ VIIID	„ 8 „	gelbgestreifte	„	=	4000 A.-E.
„ XIID	„ 12 „	grüngestreifte	„	=	6000 A.-E.
„ XVID	„ 16 „	rotgestreifte	„	=	8000 A.-E.

3. 1000 oder 750 A.-E. im ccm in verschiedenen Abfüllungen bis 10000 A.-E. Außerdem Diphtherie-Rinderserum 100fach.

Die Höchster Farbwerke bringen Diphtherieheilserum mit folgendem A.-E.-Gehalt, Nummern und verschiedenfarbigen Packungen in den Handel:

1. Behrings Diphtherieheilserum mit 400 A.-E. in 1 ccm.

Nr.					
Nr. 0	Fläschchen zu 0,5 ccm,	gelbe	Etikette	=	200 I.-E.
„ I	„ „ 1,5 „	grüne	„	=	600 I.-E.
„ II	„ „ 2,5 „	weiße	„	=	1000 I.-E.
„ III	„ „ 3,75 „	rote	„	=	1500 I.-E.

2. Behrings Diphtherieheilserum mit 500 A.-E. in 1 ccm.

Die Etiketten tragen die Bezeichnung hochwertig.

Nr.					
Nr. 0D	Fläschchen zu 1 ccm,	gelbe	Etikette	=	500 I.-E.
„ IID	„ „ 2 „	weiße	„	=	1000 I.-E.
„ IIID	„ „ 3 „	rote	„	=	1500 I.-E.
„ IVD	„ „ 4 „	violette	„	=	2000 I.-E.
„ VID	„ „ 6 „	blaue	„	=	3000 I.-E.
„ VIIID	„ „ 8 „	gelbgestreifte	„	=	4000 I.-E.
„ XIID	„ „ 12 „	grüngestreifte	„	=	6000 I.-E.
„ XVID	„ „ 16 „	rotgestreifte	„	=	8000 I.-E.

3. Behrings Diphtherieheilserum mit 750 oder 1000 A.-E. in 1 ccm.
Nr. XVIII D Flasche zu $13^1/_3$ bzw. 10 ccm, goldgestreifte Etikette = 10000 I.-E.

Eingetrocknetes Serum (1 g mit 7500 bzw. 10000 I.-E.) wird in evakuierten Ampullen ohne jeden konservierenden Zusatz abgegeben. Jeder Ampulle wird eine kleine Feile und ein sterilisierter Gummistopfen beigegeben. Die Ampullen sind so geräumig, daß das Auflösen des Serums in dem zehnfachen Volumen sterilen, aber erkalteten Wassers in der Ampulle selbst vorgenommen werden kann.

Außerdem bringen die Höchster Farbwerke zur prophylaktischen Anwendung Diphtherie-Rinderserum mit 100 A.-E. in 1 ccm in den Handel; und zwar:

Nr. 0R	Fläschchen mit weißer Etikette und roter Schrift	zu	2	ccm	= 200	Einheiten
„ IR	„ „ „ „ „ gelber „	„	5	„	= 500	„

Die Firma E. Merck, Darmstadt, bringt Diphtherieheilserum mit folgendem I.-E.-Gehalt, Nummern und verschiedenfarbigen Packungen in den Handel:

1. 400fach (400 I.-E. in 1 ccm)

Nr.				
Nr. 0	Orig.-Glas,	gelber	Umschlag	= 200 I.-E.
„ 1	„	grüner	„	= 600 I.-E.
„ 2	„	weißer	„	= 1000 I.-E.
„ 3	„	roter	„	= 1500 I.-E.
„ 4	„	violetter	„	= 2000 I.-E.
„ 6	„	blauer	„	= 3000 I.-E.

2. 500fach (500 I.-E. in 1 ccm)

Nr.					
Nr. 1	Orig.-Glas,	grüner	Umschlag		= 500 I.-E.
„ 2	„	weißer	„		= 1000 I.-E.
„ 3	„	roter	„		= 1500 I.-E.
„ 4	„	violetter	„		= 2000 I.-E.
„ 6	„	blauer	„		= 3000 I.-E.
„ 7	„	weißer	„	mit gelben Querstreifen	= 4000 I.-E.
„ 8	„	„	„	„ grünen „	= 6000 I.-E.
„ 9	„	„	„	„ roten „	= 8000 I.-E.

Das Serumlaboratorium Ruete-Enoch, Hamburg, bringt Diphtherieheilpferdeserum und Diphtherieheilrinderserum in den Handel:

1 ccm der Sera enthalten 400, 500, 750 oder 1000 I.-E.

Nr. 0—3 der Packung enthalten 200, 500, 1000 und 1500 I.-E.

Das hochwertige Serum mit 1000 I.-E. in 1 ccm wird in den Packungen Nr. 4, 6, 8, 12, 16 und 20 abgegeben, und zwar enthält

Nr.			
Nr. 4	= 2000 I.-E.	in 2	ccm
„ 6	= 3000 I.-E.	„ 3	„
„ 8	= 4000 I.-E.	„ 4	„
„ 12	= 6000 I.-E.	„ 6	„
„ 16	= 8000 I.-E.	„ 8	„
„ 20	= 10000 I.-E.	„ 10	„

Außerdem bringt die Firma ein eiweißarmes 400 und 500faches Diphtherieheilserum in den Handel, das nur 50% des ursprünglichen Eiweißgehaltes enthält.

Das Sächsische Serumwerk Dresden bringt das Diphtherieheilserum mit folgendem I.-E.-Gehalt, Nummern und verschiedenfarbigen Packungen in den Handel:

1. 400faches Serum

Nr. 0	gelb	=	200 I.-E.
„ I	grün	=	600 I.-E.
„ II	weiß	=	1000 I.-E.
„ III	rot	=	1500 I.-E.
„ IV	violett	=	2000 I.-E.
„ V	blau	=	3000 I.-E.

2. 500faches Serum

Nr. 0D	gelb	=	500 I.-E.
„ IID	weiß	=	1000 I.-E.
„ IIID	rot	=	1500 I.-E.
„ IVD	violett	=	2000 I.-E.
„ VID	blau	=	3000 I.-E.
„ VIIID	weiß mit gelbem Querstreifen	=	4000 I.-E.
„ XIID	„ „ grünem „	=	6000 I.-E.
„ XVID	„ „ rotem „	=	8000 I.-E.

3. 1000faches Serum.

Die Chemische Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering, Berlin) führt folgende Abfüllungen mit folgendem I.-E.-Gehalt in Ampullen mit verschiedenfarbigen Etiketten in den Handel:

I	1,5 ccm	=	600 I.-E.,	gelbes Etikett
II	2,5 „	=	1000 I.-E.,	weißes „
III	3,75 „	=	1500 I.-E.,	rotes „
IV	5,0 „	=	2000 I.-E.,	violettes „

Ferner hochwertiges Diphtherieheilserum 500fach.

Zu Immunisierungszwecken werden 600—1000 I.-E. eingespritzt, und zwar empfiehlt es sich, zu Immunisierungen das von den Fabriken neuerdings von Rindern gewonnene Heilserum zu benutzen, damit bei eventuell später nötig werdenden Heilseruminjektionen mit höheren Dosen Pferdeserum gebraucht werden kann. Überempfindlichkeitserscheinungen werden dann ganz sicher vermieden (s. S. 94). Wie Madsen zeigte, wird das Serum nach der subkutanen Einspritzung langsam aufgesaugt. Einem Mann von 90 kg wurden subkutan 20 ccm eines Serums eingespritzt, das 450 I.-E. in 1 ccm enthielt, also im ganzen 9000 I.-E., und von Zeit zu Zeit Blut von der V. mediana entnommen. Nach 4¾ Stunden

war im Blute pro Kubikzentimeter 0,1 I.-E. enthalten, nach 3 Tagen war der Höhepunkt (1,13 I.-E. pro Kubikzentimeter) erreicht, darauf nahm die Antitoxinmenge ab, war aber nach 20 Tagen noch nachweisbar (Abb. 5). Da also wie bei jeder passiven Immunisierung der Impfschutz nur etwa 3—4 Wochen anhält, so muß die Impfung in Spitälern, wo die Möglichkeit der Hausinfektion mit Diphtherie vorliegt, alle drei Wochen wiederholt werden.

Schutzimpfungen im großen wurden mit deutlichem Erfolg in Kinderkliniken durchgeführt; nach diesen Erfahrungen sollten in Familien, wo diphtheriekranke Kinder sind, die gesunden Kinder mit 300—600 I.-E. geimpft werden; der Impfschutz beträgt etwa 14 Tage. Man kann hierzu um so mehr raten, als die manchmal bei

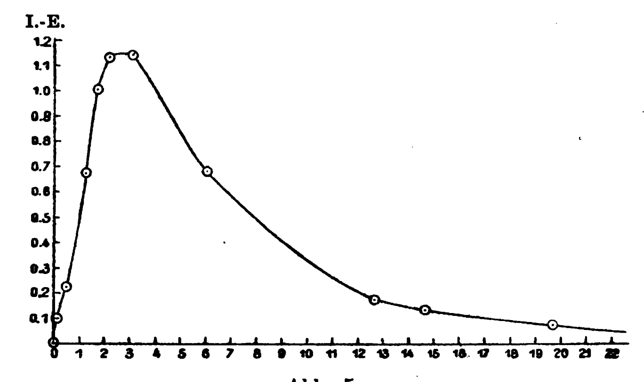


Abb. 5.
Resorption des Diphtherieantitoxins bei subkutaner Seruminjektion (nach Madsen).

den Serumeinspritzungen beobachteten Nebenerscheinungen, wie Hautausschläge, Gliederschmerzen u. a., bei den kleinen für die Immunisierung notwendigen Serummengen gewöhnlich nicht auftreten.

Tetanus.

Die Herstellung eines Tetanusserums bei Pferden ist schwierig, da diese Tiere sehr empfindlich gegen Tetanusgift sind und die Reaktionen nach den Toxineinspritzungen meist sehr heftig auftreten. Man muß daher zur Erzielung der Grundimmunität mit abgeschwächtem oder sehr stark verdünntem Gift beginnen und kann erst dann zu der Einspritzung von vollwirksamem Gift schreiten, oder man spritzt den Tieren zuerst Tetanusantitoxin und dann Toxin

oder auch ein Toxinantitoxingemisch mit unausgeglichenem Giftreste ein. Das Tetanusgift ist eines der stärksten Toxine; so gibt es Stämme von Tetanusbazillen, die ein Gift bilden, das in einer Menge von 0,0000002 ccm noch Mäuse von 15 g tötet. Auf jede Einspritzung des Giftes erfolgt beim Pferde eine Reaktion, und zwar selbst dann, wenn das Tier schon lange in Behandlung war und einen hohen Grad von Immunität bereits erreicht hat. Während dieser Periode kann dem Tier kein Blut zu Heilzwecken entnommen werden; erst nach 8—10 Tagen erscheint regelmäßig mindestens die alte Höhe des Immunisierungswertes, und von da beginnt ein langsames weiteres Steigen. Nachdem die Pferde durch die entsprechenden Toxindosen (im ganzen meist bis zu 1200 ccm Toxin) hoch immunisiert sind, wird ihnen durch einen Aderlaß Blut entzogen, dieses in Glaszylindern absetzen gelassen und das sich ausscheidende Serum auf seinen Immunisierungswert geprüft. Um die Immunität der Tiere hoch zu erhalten, müssen von Zeit zu Zeit die Toxininjektionen wiederholt werden. Der Immunisierungswert des Tetanusserums wird auch nach Immunisierungs- oder Antitoxineinheiten berechnet. Die Kontrolle auf Keimfreiheit und Wirkungswert wird für Deutschland in dem Frankfurter Institut für experimentelle Therapie ausgeführt.

Der Prüfung wird die Behringsche Tetanus-Toxineinheit (T.-E.) zugrunde gelegt, d. h. diejenige Menge Gift, die 4000000 Mäuse von je 10 g Körpergewicht bei subkutaner Einspritzung in 4—5 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen des Tetanus tötet, oder von welcher der viermillionste Teil die tödliche Mindestdosis für 10 g lebendes Mäusegewicht darstellt. Ein Gift, von dem 1 ccm diese Eigenschaft besitzt, wird als einfach normal (Tet.-Toxin[1]) bezeichnet. Als Antitoxineinheit wird diejenige Menge von Tetanusserum bezeichnet, welche eine Toxineinheit zu neutralisieren vermag. Ein Serum, bei welchem diese Antitoxineinheit (A.-E.) in 1 ccm enthalten ist, ist ein einfach normales Serum.

Die Prüfung erfolgt nach Otto mittels Mischung von Serum und einer Testgiftlösung. Das Gift wird in trockenem Zustande aufbewahrt und für jede Prüfung eine Lösung desselben in Wasser gemischt; auch das Antitoxin wird, wie das Diphtherieantitoxin, trocken aufbewahrt und dient als Maßeinheit; die jetzt im Frankfurter Institut befindlichen Standardserumröhrchen sind mit so viel Serum gefüllt, daß der Inhalt, in 26 ccm Wasser gelöst, genau in 1 ccm $^1/_{100}$ A.-E. enthält. Für die Kontrolle wird das zu prüfende Serum, dem von der Fabrik angegebenen Titer entsprechend, so verdünnt, daß in 1 ccm der Verdünnung genau $^1/_{100}$ A.-E. enthalten sein müßte. Dann erfolgt die Mischung von Gift und Serum in vitro; hierzu sind zwei Reihen

(8 Fläschchen) erforderlich. In die Fläschchen der ersten Reihe kommt je 1 ccm Standardserumlösung, in die zweite Reihe je 1 ccm der von dem zu prüfenden Serum hergestellten Lösung; zu jeder Reihe werden fallende Dosen Gift gegeben, die Gemische mit Wasser auf 4 ccm aufgefüllt, eine halbe Stunde bei Zimmerwärme stehengelassen und dann weißen Mäusen eingespritzt. Hat das zu prüfende Serum den angegebenen Wert, so müssen die Versuchsreihen genau zusammenfallen; ist es dagegen schwächer, so tritt eine entsprechende Verschiebung der Ergebnisse ein, aus der man ersehen kann, um wieviel das betreffende Serum hinter dem angegebenen Wert zurückbleibt. Die seither hergestellten Sera enthalten in 1 ccm 4—6 A.-E.

Das Tetanusserum wird in Deutschland von den Höchster Farbwerken, dem Behringwerk in Marburg, Gans in Oberursel, in Österreich von dem Wiener Serotherapeutischen Institut, in der Schweiz von dem Seruminstitut in Bern hergestellt. Das Serum wird in flüssiger und in fester Form ausgegeben. Das flüssige Präparat enthält in 1 ccm mindestens 4—6 A.-E. und wird in Fläschchen mit 100, 200 und 400 Antitoxineinheiten ausgegeben (Heildosis) zur Behandlung von Menschen und Pferden, die schon an Tetanus erkrankt sind. Fläschchen mit 20 A.-E. (Schutzdosis) dienen für die Einspritzung bei Fällen, bei welchen der Ausbruch von Tetanus infolge von Verletzungen zu befürchten ist und die vermutliche Infektion eben erst stattgefunden hat. Dieselbe Dosis reicht für vorbeugende Einspritzungen aus, wenn diese vor einem operativen Eingriff gemacht werden, nach welchem erfahrungsgemäß nicht selten Tetanus eintritt. Ist jedoch seit der mutmaßlichen Ansteckung schon einige Zeit, vielleicht sogar ein Tag, verstrichen, so darf man nicht unter 100 A.-E. einspritzen. Nach dem Vorschlage Kochers soll dann die Injektion nach 5, 8 und 12 Tagen wiederholt werden. Das feste Präparat, das durch Eintrocknung des flüssigen Serums gewonnen wird und in 1 g mindestens 40 bis 60 A.-E. enthält, ist unbegrenzt lange Zeit haltbar und empfiehlt sich daher namentlich da, wo das Antitoxin längere Zeit aufbewahrt werden soll. Es wird gleichfalls in Fläschchen verabfolgt. Der Inhalt der Fläschchen soll mit der 10fachen Menge destilliertem sterilisiertem Wasser aufgelöst werden und enthält dann die entsprechende Menge; es kann auch in trockenem Zustande zum Aufstreuen auf verdächtige Wunden dienen.

Die Schutzimpfung gegen Tetanus mittels Tetanusserum wurde besonders von Nocard bei Tieren im großen Maßstabe an-

gewendet. Nocard hat bei 16917 Tieren, besonders bei Pferden, vor Operationen, die erfahrungsgemäß Tetanus im Gefolge hatten, die Immunisierung durchgeführt und nur ein Pferd verloren. Innerhalb des gleichen Zeitraumes wurde bei 259 operierten, aber nicht geimpften Tieren Tetanus beobachtet. Die Serumeinspritzung ist daher zu empfehlen vor chirurgischen Operationen bei Pferden und anderen Tieren, die unter ungünstigen aseptischen Verhältnissen ausgeführt werden müssen, dann nach allen Verletzungen, die gewöhnlich Tetanus im Gefolge haben. Auf letztere Fälle ist auch beim Menschen entschieden das Hauptgewicht zu legen. Ja es sollten beim Menschen alle verdächtigen Verletzungen sofort prophylaktisch mit Tetanusserum injiziert werden. Nach Kocher muß jeder Arzt, der das verabsäumt, zur Verantwortung gezogen werden. Ein eiserner Bestand von wirksamem Tetanusserum sollte behördlich von jedem Praktiker verlangt werden. Die Befolgung des Prinzips der prophylaktischen Serumeinspritzung hat sich im Weltkriege auf das glänzendste bewährt. Seitdem alle mit Erde verunreinigten Verletzungen unterschiedslos prophylaktisch mit Tetanusheilserum behandelt wurden, sank die Zahl der Starrkrampffälle auf ein Mindestmaß herab. Dagegen war nach Stricker die Tetanussterblichkeit 1870/71 90%; 1914, im Anfang des Krieges, teilweise fast 100%. Sonntag berichtet über 60 Verletzungen gelegentlich der Beschießung eines Dorfes. 59 der Verwundeten wurden prophylaktisch geimpft, nur einer mit leichter Fußverletzung blieb bei der Truppe. Nur dieser erkrankte an Starrkrampf. Er war nicht geimpft. Sonntag sah sonst auch nie mehr Tetanus bei prophylaktisch Geimpften. Burkhardt erlebte an der Front unter 2800 stationär Behandelten nur einen Tetanusfall, bei dem kein Serum eingespritzt war. Der Impfschutz dauert bei Pferden, wenn von tetanusimmunen Pferden stammendes Immunserum (homologes = von der gleichen Tierart gewonnenes) verwendet wird, verhältnismäßig lange, wahrscheinlich mehrere Monate. Beim Menschen muß die Einspritzung wiederholt werden, wenn der Impfschutz längere Zeit anhalten soll, da das artfremde Serum verhältnismäßig rasch wieder ausgeschieden wird. Neben der Serumbehandlung sind natürlich gründliche Versorgung der Wunde, Behandlung mit Wasserstoffsuperoxyd und Chemikalien, welche die Mischinfektion beschränken, notwendig. Den anaeroben Bedingungen,

welche dem Wachstum der Tetanuskeime förderlich sind, muß möglichst gesteuert werden. Schon vor dem Weltkriege sprachen verschiedene Beispiele aus der Praxis für die Wirksamkeit der Serumimpfung. So führt Marx die Beobachtung an der böhmischen geburtshilflichen Klinik zu Prag an, wo vom November 1897 bis September 1898 eine Tetanusepidemie herrschte, die durch keinerlei Desinfektionsmaßregeln unterdrückt werden konnte. Als dann im Oktober 1898 grundsätzlich vorbeugende Impfungen bei jeder Frau ausgeführt wurden, kamen keine Neuerkrankungen mehr vor, während in den übrigen Prager Kliniken in den folgenden drei Monaten nach wie vor Tetanusfälle auftraten.

Passive Immunisierung mit Seren, welche nicht rein antitoxisch wirken.

Während das Diphtherie- und Tetanusserum durch seinen Gehalt an Antitoxinen wirkt, haben verschiedene andere Serumarten antibakterielle oder antiinfektiöse Wirkung. Die wirksamen Stoffe dieser antibakteriellen Sera kennen wir bis jetzt noch nicht vollständig; die meisten wirken entweder bakterizid durch Auflösung der Bakterien oder bakteriotrop (opsonisch), oder bauen zu ungiftigen Endprodukten ab. Zur Schutzimpfung werden bis jetzt nur wenige antibakterielle Sera benutzt, weit mehr zur Serumtherapie.

Während des Weltkrieges gelang es gegen anaerobe Wundinfektionen, die vor allem unter dem Bilde des Gasödems verliefen, Schutz- und Heilsera herzustellen. Besondere Ausdauer und Sachkenntnis einer Reihe von Gelehrten, die sich gegenseitig ergänzten, war bei der Schwierigkeit des Gebietes notwendig. Auch der Wert dieser Sera liegt hauptsächlich auf prophylaktischem Gebiete, auf dem Gebiete der Schutzimpfung. Die Wirkung der antibakteriellen Sera ist viel geringer als die der antitoxischen, da der Gehalt an Antikörpern nicht so hoch getrieben werden kann und mit dem Serum nur der Ambozeptor einverleibt wird, während das Komplement vom Geimpften selbst geliefert werden muß. Sehr oft passen aber diese beiden Komponenten nicht zusammen, so daß das Serum im Körper nicht aktiviert wird.

Auch die Wertbestimmung der antibakteriellen oder antiinfektiösen Sera ist viel schwieriger und unzuverlässiger als die der antitoxischen; hierzu werden folgende Verfahren benutzt:

1. der Pfeiffersche bakteriolytische Versuch im Tierkörper;
2. der bakterizide Reagenzglasversuch nach Neisser-Wechsberg;
3. die quantitative Bestimmung der Agglutinine;
4. die Bestimmung der bakteriotropen und opsonischen Wirkung;
5. die Komplementbindungsreaktion nach Bordet-Gengou;
6. Prüfung im Tierversuch.

Die Technik dieser Verfahren ist im Anhang genauer geschildert. Die beiden ersten Verfahren werden für bakteriolytische Sera verwendet; der Pfeiffersche Tierversuch eignet sich nur für einige Sera, besonders für Choleraserum; bei Typhusserum hat er schon Schwierigkeiten, besonders in der Auswertung, bei vielen anderen Serumarten ist er dagegen nicht verwendbar, da hier die Bakteriolyse ausbleibt. Auch das zweite Verfahren eignet sich nur für einige Serumarten, außerdem gibt es ungleichmäßige und häufig ganz andere Werte als der Tierversuch. Auch die Bestimmung der Agglutinine ist nicht sicher, da zwischen Agglutination und bakterizider Wirkung im Tierkörper und Reagenzglas kein Parallelismus besteht. Das vierte Verfahren wurde bei Serumarten verwendet, die nicht bakteriolytisch, sondern bakteriotrop (S. 62) wirken, doch haben diese Versuche nur bei einigen Serumarten, wie dem Meningokokkenserum (Neufeld), brauchbare Ergebnisse geliefert. Bei dessen Auswertung wird am Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt das zu prüfende Serum in verschiedenen Verdünnungen mit Meningokokkenaufschwemmungen geschüttelt, sodann eine Leukozytenaufschwemmung, die durch Aleuronateinspritzung in die Meerschweinchenbauchhöhle gewonnen wurde, zugefügt. Man läßt eine Stunde bei 37° einwirken, fertigt gefärbte Präparate an und zählt, wie viele der Erreger von den Leukozyten aufgenommen worden sind. Gleichzeitig wird eine Kontrolle mit normalem Pferdeserum angelegt. Der Tierversuch endlich ist nur anwendbar, wenn es sich um Sera gegen Erreger oder deren Gifte handelt, welche für Versuchstiere in gleicher oder ähnlicher Weise pathogen sind wie für den Menschen. Die Komplementbindung (S. 51) gestattet einen Rückschluß auf das Vorhandensein eines Ambozeptors im Serum; nach Kolle und v. Wassermann läßt sich aus der mehr oder weniger starken Hemmung der Hämolyse ein Rückschluß auf den Grad des Verbrauches an Komplement und, da

dieser dem vorhandenen Ambozeptor proportional ist, auf den Gehalt des Immunserums, z. B. des Meningokokkenserums, an Ambozeptoren ziehen. Dieses Verfahren wurde bei verschiedenen Serumarten mit Erfolg benutzt, führt aber auch in einzelnen Fällen nicht zum Ziele und erfordert wegen der zahlreichen Fehlerquellen große Vorsicht.

Pest.

Die ersten Immunisierungsversuche wurden von Yersin, Calmette und Borrel an Kaninchen gemacht, denen durch einstündiges Erhitzen auf 58° abgetötete Pestagarkulturen intravenös oder intraperitoneal eingespritzt wurden. Nach der 3—4mal in Pausen von 14 Tagen wiederholten Impfung schützte das Blutserum der Kaninchen in der Menge von 3 ccm andere Kaninchen gegen eine Einspritzung mit virulenten Pestbazillen; es bilden sich im Serum bakteriolytische Stoffe. Jetzt wird im Sächsischen Serumwerk in Dresden, im Pasteurschen Institut sowie in dem Schweizer Seruminstitut zu Bern und in dem Wiener Serotherapeutischen Institut Pestserum im großen hergestellt von Pferden, die lange Zeit hindurch mit Reinkulturen von Pestbazillen und mit dem Toxin dieser Bazillen behandelt werden. Bei der Immunisierung der Tiere werden anfangs abgetötete Pestkulturen intravenös eingespritzt, dann lebende Pestbazillen und zum Schluß noch die mittels Filtrierung durch Bakterienfilter gewonnenen Toxine.

Das so gewonnene Pestserum ist nach seiner Herstellungsweise antibakteriell und antitoxisch, in der Hauptsache aber antibakteriell. Lustig und Galeotti immunisierten Tiere mit ihrem aus Pestbazillen mittels chemischer Stoffe gewonnenen Nukleoprotein und erhielten so ein angeblich stark bakterizid und antitoxisch wirkendes Serum. Ferner hat Markl durch Vorbehandlung von Tieren mit einem aus alten Pestkulturen gewonnenen Toxin ein antitoxisches Serum gewonnen.

Die Prüfung auf den Wirkungswert als Immunisierungsmittel wird im Institut Pasteur in der Weise ausgeführt, daß man Mäusen abgestufte Mengen Serum einspritzt und sie nach 24 Stunden mit Pestbazillen infiziert. Die niedrigste Serumdosis, bei der die Mäuse am Leben bleiben, stellt den Titer des Serums dar. Der Heilwert wird festgestellt, indem man Mäuse mit virulenten Pestbazillen impft und 16 Stunden nachher Verdünnungen der Serumproben einspritzt. Das Pariser Serum hat in Mengen von $^1/_{50}$ ccm vorbeugende und in Mengen von $^1/_4$ ccm zwölf Stunden nach der Infektion heilende Wirkung.

Wie aber Kolle zeigte, ist dieses Prüfungsverfahren sehr ungenau; weit besser eignen sich Ratten, denen das Serum intraperitoneal in fallenden Dosen einverleibt wird und die gleichzeitig durch Stich mit infizierter Hohlnadel an der Schwanzwurzel mit lebenden Pestbazillen infiziert werden. Das Berner Serum schützt in einer Verdünnung von 1:500 Ratten. Auch bei anderen Tieren läßt sich eine deutliche immunisierende Wirkung des Pestserums beobachten. Bei den Versuchen der Deutschen Pestkommission ertrugen Affen, welche mit 10 ccm eines wirksamen Pariser Serums vorbehandelt waren, die subkutane Einspritzung einer mehrfach tödlichen Dosis, ohne zu erkranken. Auch bei Meerschweinchen und Ratten konnte eine deutliche immunisierende Wirkung des Pestserums festgestellt werden (Kolle und Martini, v. Behring, R. Pfeiffer). Im Gegensatz zu der aktiven Immunisierung mit abgetöteten Kulturen tritt der Impfschutz bei der Serumeinspritzung sehr rasch ein, ist aber dafür auch nur von kurzer Dauer und ging bei den Tierversuchen nicht über 10—12 Tage hinaus.

Schutzimpfungen beim Menschen wurden zuerst von Yersin in Indien bei Personen ausgeführt, die mitten in einem Pestherd lebten. Im ganzen erkrankten von über 500 Geimpften nur 5, von denen 2 starben, und zwar brach die Pest in drei Fällen am 12., 20. und 42. Tage nach der Einspritzung aus, was mit unseren Kenntnissen über die Schutzdauer der passiven Serumimmunisierung gut übereinstimmt und zeigt, daß die Impfung alle 10—15 Tage wiederholt werden muß. Nach Mitteilungen von Simmond kam in Cutch-Mandvi unter 400 mit Serum Geimpften kein Pestfall vor. In einem Dorfe, wo die Krankheit immer Opfer forderte, hatten sich $^2/_3$ der männlichen Bevölkerung impfen lassen, von denen kein einziger erkrankte, während unter den nicht Geimpften zahlreiche Fälle beobachtet wurden. Allerdings ist in diesen Statistiken über die näheren Lebensverhältnisse der Geimpften nichts erwähnt, so daß diese Zahlen nur einen bedingten Wert haben. Gegen Pestpneumonie schützt die passive Immunisierung nicht; bei einer Epidemie in Kobe erkrankten zwei mit 20 ccm Serum geimpfte Personen $2^1/_2$ Tage nach der Impfung an Lungenpest. Calmette und Salimbeni impften in Oporto 600 Menschen, und zwar hauptsächlich Personen, die mit Pestkranken zu tun hatten (Ärzte, Krankenwärter, Desinfektionspersonal), von denen zwei erkrankten. In Glasgow wurden von Ermengem 70 in steter Ansteckungsgefahr lebende Personen geimpft, von denen 2 leicht erkrankten.

Trotzdem der Impfschutz nur etwa 14 Tage dauert, kann das Pestserum von Bedeutung werden, wenn es sich um sofortige

möglichst rasche Immunisierung von Personen handelt, die der Ansteckungsgefahr ausgesetzt sind. In solchen Fällen ist die aktive Immunisierung, bei der bis zum Eintritt des Impfschutzes immer Zeit vergeht, nicht verwendbar. Man hat daher die aktive und passive Immunisierungsart dadurch verbunden, daß man die abgetöteten Kulturen mit Pestserum gemischt einspritzt. Jedenfalls ist aber die aktive der passiven Immunisierung in bezug auf die Stärke und namentlich auch auf die Dauer des Impfschutzes weit überlegen.

Schweineseuche. Schweinepest.

Bei den Versuchen zur Herstellung eines wirksamen Serums gegen die Schweineseuche wurden von v. Wassermann und Ostertag verschiedene, für die praktische Herstellung antibakterieller Sera sehr bedeutungsvolle Tatsachen festgestellt. Die Wirkung der bakteriolytischen Sera beruht auf der Kombination des spezifischen Ambozeptors und des Komplements; beide Komponenten sind von gleicher Wichtigkeit. Das länger aufbewahrte Immunserum enthält wohl den Ambozeptor, aber wenig oder kein Komplement mehr, da dieses sehr labil ist. Der mit dem Serum einverleibte Ambozeptor muß daher im Körper des Geimpften selbst das Komplement geliefert bekommen, was dadurch möglich ist, daß das Komplement ein normaler Bestandteil jedes Serums ist. Nun hat sich aber gezeigt, daß für die Komplettierung eines Ambozeptors nicht jedes Komplement geeignet ist. So fand Sobernheim, daß ein von Hammeln gewonnenes Milzbrandimmunserum, das andere Hammel ausgezeichnet schützt, bei Kaninchen auch in größten Gaben fast unwirksam ist, offenbar deshalb, weil der vom Hammel stammende Ambozeptor im Organismus des Kaninchens nicht komplettiert wird. Wie ferner Wechsberg zeigte, findet der durch Immunisierung von Tauben gegen Vibrio Metschnikoff entstehende Ambozeptor im Taubenserum ein Komplement, der durch Immunisierung von Kaninchen erhaltene aber nicht. Dementsprechend war nur das von Tauben gewonnene Immunserum imstande, Tauben gegen eine tödliche Infektion mit Vibrio Metschnikoff zu schützen. Für die Anwendung der antibakteriellen Schutz- und Heilsera beim Menschen empfiehlt es sich daher, Tiere zur Immunisierung zu wählen, die dem Menschen möglichst nahe stehen (Affen). Ein zweiter Weg

ist der, daß man möglichst verschiedene Tierarten verwendet und die so gewonnenen Immunsera mischt (polyvalente Sera); bei einer solchen Mischung haben wir eher Aussicht, daß sich im Menschen zu den eingeführten Ambozeptoren passende Komplemente finden.

Wie ferner Denys und van de Velde, sowie v. Wassermann und Ostertag zeigten, ist die Immunisierung bei gewissen Bakterienarten infolge der verwickelten biologischen Verhältnisse derselben sehr schwierig. Während das Serum eines Tieres, das durch eine Cholera- oder Schweinerotlaufkultur immunisiert wurde, nunmehr nicht nur gegen diese eine oder wenige andere Kulturen von Cholera- und Rotlaufbazillen, sondern gegen alle anderen Stämme der gleichen Bakterienart schützt, ist dies bei einer Reihe von Bakterien, wie den Streptokokken, dem B. coli und typhi, den Staphylokokken, den Schweineseuchebakterien u. a., nicht der Fall. Bei diesen Bakterien ist das Bakterienprotoplasma nicht eine biologisch einheitliche Masse, sondern setzt sich aus einzelnen Komponenten zusammen, die bei manchen Bakterienarten für die verschiedenen Stämme in verhältnismäßig weiten Grenzen schwanken können, so daß hieraus für die einzelnen Stämme dieser Bakterien biologisch wichtige Unterschiede entstehen. Bei dem Immunisieren mit derartigen Bakterien löst jede Komponente im Körper durch Bindung an ihren Rezeptor einen ihr entsprechenden Ambozeptor aus, so daß also der im Serum infolge der Immunisierung auftretende gesamte Ambozeptor sich zusammensetzt aus den einzelnen Ambozeptorenkomponenten (Ehrlichs Partialimmunkörper). Bei solchen Bakterienarten, bei welchen die einzelnen Komponenten des Protoplasmas in den verschiedenen Stämmen schwanken, entsteht daher beim Immunisieren mit einem Stamme ein Serum, dessen Ambozeptor wohl auf alle Komponenten dieses Stammes, nicht aber auf die aller anderen Stämme der gleichen Art paßt. Demzufolge wird ein solches Serum gegen einzelne Stämme einer solchen Bakterienart, welche eben eine genügende Anzahl gemeinsamer Komponenten besitzen, schützend wirken, gegen die Mehrzahl der anderen Stämme indessen nicht. Virulenzunterschiede sind daran nicht schuld, denn ein Serum, das mit dem stärkst virulenten Schweineseuchestamm hergestellt worden war, zeigte gegen eine Reihe auch weniger virulenter Stämme keine Schutzwirkung. Um ein für die Praxis brauchbares Serum zu ge-

winnen, muß man ein Serum herstellen, dessen Ambozeptor zu möglichst vielen Komponenten der betreffenden Bakterienstämme paßt. Dies läßt sich praktisch nur in der Art durchführen, daß man Tiere mit einer möglichst großen Anzahl der verschiedensten Bakterienstämme immunisiert. Man erhält so ein polyvalentes oder nach v. Wassermann besser als multipartial bezeichnetes Serum, das gegen verschiedene Stämme schützt. Die Herstellung eines derartigen Serums ist natürlich sehr mühsam und schwierig.

Jedes dieser Verfahren wurde bereits praktisch verwertet bei der Herstellung eines Serums gegen Schweineseuche. Das von dem Institut von Gans in Frankfurt a. M. unter der Leitung von v. Wassermann und Ostertag hergestellte Serum wird in der Weise gewonnen, daß zur Immunisierung möglichst viele und verschiedenartige Stämme von Schweineseuchekulturen benutzt werden, so daß ein multipartiales Serum gebildet wird. Das Serum wurde in der Praxis mit Erfolg angewendet, der Impfschutz war aber nur kurzdauernd; durch die aus Schweineseuchebazillen gewonnenen keimfreien Extrakte läßt sich nach v. Wassermann ein länger dauernder aktiver Impfschutz erreichen, eventuell lassen sich auch beide Verfahren miteinander verbinden (Simultanimpfung).

Das von der Landsberger Serumgesellschaft unter der Leitung von Schreiber hergestellte Serum (Septizidin) ist eine Mischung von Immunseren verschiedener Tiere, die gegen denselben Bakterienstamm bis zum höchsten Wirkungsgrad vorbehandelt sind. Es können dann die im Körper vorhandenen verschiedenartigen Komplemente zur Aktivierung des Serums in Wirkung treten. Die Impfresultate mit diesen Seren werden, wie nicht anders zu erwarten, verschieden beurteilt, jedoch scheint ein 2—3 Wochen dauernder Schutz gefährdeter Ferkel erreicht zu werden. Die Impfung bereits erkrankter Tiere ist zwecklos.

Als Erreger der Schweinepest wurde von amerikanischen Forschern sowie von Uhlenhuth wie bei der Maul- und Klauenseuche ein filtrierbares Virus festgestellt. Durch Einspritzung von Blut oder Serum von schweinepestkranken Tieren, welches das Virus enthält, konnten hochwertige Immunsera von beträchtlichem Schutzwert erhalten werden, aber nur von Schweinen, nicht von anderen Tieren. Das Serum hat vor allem Schutzwert; mit einer Heilwirkung ist nur im allerersten Beginn der Erkrankung zu rechnen.

Die Erfolge der Schutzimpfung scheinen günstig zu sein. Auch die Simultanimpfung, d. h. die gleichzeitige Impfung mit Serum und Virus, wurde mit günstigem Erfolge versucht, doch ist das Verfahren nach Uhlenhuth in der Praxis nicht ungefährlich, da eine Verbreitung der Seuche durch die Impfung nicht ausgeschlossen ist. Gewöhnlich wird in Beständen, welche von der Seuche bereits befallen sind, die Simultanimmunisierung dadurch erreicht, daß die mit Serum geimpften Tiere eine leichte Erkrankung durchmachen.

Maul- und Klauenseuche.

Eingehende Untersuchungen und Beobachtungen haben ergeben, daß die Maul- und Klauenseuche nach dem Überstehen Immunität hinterläßt. Die Dauer der Immunität ist bei den einzelnen Tieren und den einzelnen Seuchengängen sehr verschieden; sie hängt ab von der Intensität der Erkrankung und der Virulenz der (noch unbekannten) Erreger. Durch die Untersuchungen von Loeffler ist ermittelt, daß in dem Blute der durchseuchten Tiere wirksame Antikörper vorhanden sind, die durch Vermischen von Serum und virulenter, aus den Blasen stammender Lymphe und Einspritzen dieser Serumlymphegemische in gesunde Tiere nachgewiesen werden können. Die Tiere erkranken nach Einspritzung von solchen Gemischen entweder gar nicht oder erst nach Ablauf von etwa 14 Tagen. Durch Behandeln von durchseuchten Tieren mit steigenden Mengen hochvirulenter Lymphe kann die Menge der wirksamen Antikörper erheblich erhöht werden. Zur Gewinnung eines hochwirksamen Serums eignen sich am besten Pferde und Rinder, ferner ist eine hochvirulente Lymphe nötig. Das von Pferden gewonnene Serum hat sich als praktisch verwendbar für die Bekämpfung der Seuche unter den Schweinen und Schafen erwiesen. Es ist möglich, durch Einspritzung größerer Serummengen in befallenen Beständen der Seuche Einhalt zu tun und die hohe Sterblichkeit der jungen Schweine herabzusetzen. Bei Rindern hat sich ein von Rindern gewonnenes hochwirksames Rinderserum für die Bekämpfung der Seuche als geeignet erwiesen; in genügend hoher Dosis eingespritzt, mildert es die Schwere der Erkrankung und kürzt den Verlauf ab. Vorbeugend schützt das Rinderserum nur etwa 14 Tage, selten länger; die Schutzimpfung muß daher wieder-

holt werden. Ferner hat das Serum bei jungen Tieren (Saugkälber, junge Ferkel, junge Lämmer), die sonst gewöhnlich an der Krankheit sterben, eine lebensrettende Wirkung.

III. Kombination der aktiven und passiven Immunisierung (Simultanimpfung).

Bei verschiedenen Krankheiten wird eine Verbindung der aktiven und passiven Immunisierung mit Erfolg ausgeführt. Das Verfahren besteht darin, daß man gleichzeitig (Simultanimmunisierung) oder innerhalb kurzer Zeit aufeinanderfolgende Impfungen mit Immunserum und virulentem Infektionsstoff macht. Es tritt dadurch ein Impfschutz ein, der mit den Vorzügen der passiven die der aktiven Immunisierung vereinigt, also sofort eintritt, aber trotzdem ziemlich lange anhält; außerdem sind auch die Reaktionen, die sonst infolge der aktiven Immunisierung auftreten, durch die gleichzeitige Seruminspritzung gemildert.

Schweinerotlauf.

Emmerich und Mastbaum zeigten schon 1890, daß das Blut und die Gewebssäfte mit Schweinerotlaufbazillen vorbehandelter Tiere immunisierende und heilende Eigenschaften gegen diese Krankheit besitzen. Lorenz stellte dann durch Behandlung von Schweinen und später von Pferden mit Rotlaufkulturen ein stark wirksames Serum her; durch die Einspritzung dieses Immunserums und hierauf von lebenden Rotlaufbazillen wird ein schnell auftretender, ausgiebiger und lange andauernder Impfschutz erzielt. Das Lorenzsche Verfahren hat in der Praxis sich sehr gut bewährt. Besonderen Wert hat das Verfahren in bereits vom Rotlauf befallenen Schweinebeständen. Statt des ursprünglichen Lorenzschen Verfahrens wird auch von einigen Seiten Serum und Kultur gleichzeitig eingespritzt, aber an verschiedenen Stellen (Simultanmethode) oder auch gleichzeitig und gemischt nach Leclainche. Die Rotlaufsera haben auch bei bereits erkrankten Tieren eine nicht unbeträchtliche Heilwirkung (Notimpfung, kurative Impfung). Die Prüfung dieser Sera auf ihren Wirkungswert wird im Frankfurter Institut in der Weise ausgeführt, daß grauen Mäusen zunächst das zu prüfende Serum in verschiedenen Mengen subkutan und 24 Stunden darauf eine virulente Rotlaufkultur intraperitoneal ein-

gespritzt wird. Der Zeitabstand zwischen Serum- und Kultureinspritzung ist nach Marx für ein sicheres und gleichmäßiges Prüfungsergebnis notwendig, da dadurch der Körper Zeit hat, Komplemente zu bilden, und der durch diese Komplemente aktivierte Ambozeptor sofort auf die eingespritzten Rotlaufbazillen einwirken kann. Bei weißen Mäusen kann man die Infektion schon nach einer Stunde vornehmen; sie aktivieren also scheinbar schneller als graue Mäuse. Um den durch etwaige Virulenzschwankungen der Kultur bedingten Fehler auszuschalten, wird bei jeder Prüfung eine Parallelreihe mit einem Serum von bekanntem Wert, einem Standardserum angelegt.

Rinderpest. Pferdesterbe.

R. Koch fand 1896 bei seinen Forschungen in Südafrika über Rinderpest, deren Erreger bis jetzt nicht bekannt ist, daß das Blutserum von Rindern, die die Rinderpest überstanden haben, eine deutlich immunisierende Wirkung besitzt. Diese Eigenschaft ist aber nur gering, denn es sind 100 ccm solchen Serums nötig, um ein Tier gegen die Infektion mit einer kleinen Dosis Rinderpestblut zu schützen. Außerdem ist diese Immunität nur eine passive und kann also nur von kurzer Dauer sein. Für die Schutzimpfung im großen ist daher ein solches Serum für sich nicht zu gebrauchen. Dagegen gelang es, mit der Galle von an Rinderpest gestorbenen Rindern andere Tiere für längere Zeit zu immunisieren. Diese Immunisierung ist als eine aktive aufzufassen, da in der Galle der an Rinderpest erkrankten Tiere virulente Krankheitserreger vorhanden sind. Die Gallenimpfung hat den Nachteil, daß der Impfschutz erst etwa eine Woche nach der Einspritzung eintritt und bereits nach 4—6 Monaten meist wieder völlig verlorengeht. Ein weiterer Nachteil ist der, daß für die Gewinnung der zur Immunisierung von 100 Rindern nötigen Gallenmenge 3—7 Rinder geschlachtet werden müssen.

Eine andere Immunisierungsart ist die Kombination von Serum und virulentem Rinderpestblut. R. Koch konnte durch Einspritzung einer solchen Mischung Tiere so weit immunisieren, daß sie nach 14 Tagen eine Einspritzung mit vollvirulentem Rinderpestblut ertrugen. Kolle und Turner nahmen diese Untersuchungen weiter auf. Rinder wurden durch subkutane Einspritzungen von virulentem



Rinderpestblut in steigenden Dosen, bis zu 1000 ccm, immunisiert. Von diesen hochimmunisierten Tieren wurde ein Serum gewonnen, das in kleinen Mengen ein Tier auf 14 Tage bis 3 Wochen völlig gegen jede Ansteckung schützte und sogar im Anfange der Krankheit heilende Wirkung zeigte. Nach Einspritzung von hochwertigem Immunserum und kleinen Mengen von virulentem Rinderpestblut gleichzeitig, aber räumlich getrennt an verschiedenen Körperstellen, ließ sich ein langdauernder Schutz erzielen; die Tiere machten einen leichten, in Heilung übergehenden Anfall von Rinderpest durch. Wichtig ist die vorherige Wertbestimmung des Serums. Infolge der Einspritzung bekommen die Tiere eine leichte, in Genesung übergehende Erkrankung an Rinderpest; das Blut erweist sich als hochgradig infektiös, wenn es anderen Tieren eingespritzt wird, und erzeugt dort eine tödliche Krankheit. Das Kolle-Turnersche Verfahren hat sich in Südafrika, Indochina, Rußland, Britisch-Indien und in Ägypten gut bewährt. Die Impfverluste betragen nach Kolle kaum mehr als 1%, wenn die Tiere nicht mit komplizierenden Infektionskrankheiten behaftet sind.

Dasselbe Prinzip wird bei der von R. Koch angegebenen Immunisierung gegen Pferdesterbe angewendet. Zunächst wird die Immunität von Tieren, die durch das Überstehen der Krankheit eine natürliche Immunität erworben haben, also „gesalzen" sind, durch Einspritzung von virulentem Blute kranker Tiere höher getrieben. Die Impfung erfolgt durch Einspritzung von dem Serum solcher immunisierten Tiere und virulentem Blut; es entsteht eine leichte Erkrankung, die Immunität hinterläßt. Es ist zweckmäßig, das Serum erst vier Tage nach der Bluteinspritzung zu geben, damit der Körper Zeit hat, sich selbst gegen die eingedrungenen Erreger zu wehren; dadurch wird eine wesentlich höhere Immunität erreicht.

Milzbrand.

Sobernheim erhielt durch Vorbehandlung von Tieren (Pferde, Rinder, Schafe) mit zunächst abgeschwächten, dann vollvirulenten Kulturen ein Serum, welches andere Tiere gegen sicher tödliche Mengen Milzbrandkultur schützte. Dabei erwies sich die Art der Infektion als belanglos, indem die immunisierende Wirkung gegenüber der Verfütterung von Milzbrandsporen ebenso zuverlässig war wie gegenüber der subkutanen Verimpfung der Bakterien. Noch

bessere Ergebnisse lieferte die kombinierte gleichzeitige aktive und passive Impfung, und zwar eine Mischung von 5 ccm hochwirksamem Milzbrandserum mit 0,5 ccm einer leicht abgeschwächten, etwa an Virulenz dem Pasteurschen Vakzin II s. S. 108 gleichkommenden Milzbrandkultur. Die Einspritzung erfolgt subkutan gleichzeitig; aber an getrennten Körperstellen; die Simultanimpfung wurde an sehr vielen Tieren in den verschiedensten Ländern, hauptsächlich an Rindern, ausgeführt und verleiht bei ganz geringen Impfverlusten (0,1 ‰) einen sehr starken und dauerhaften Impfschutz (etwa ein Jahr). In stark verseuchten Gegenden gelang es, den Milzbrand zum Stillstand zu bringen. Die Wertbestimmung des Milzbrandserums, das von der Firma Merck hergestellt wird, macht große Schwierigkeiten. Die kombinierte Impfung hat vor der Pasteurschen den Vorteil, daß sie an einem Tage ausgeführt werden kann und nicht wiederholt zu werden braucht; ferner tritt der Impfschutz in allerkürzester Zeit ein. Da ferner stärkere und wirksamere Kulturmengen als bei den Pasteurschen Vakzins verimpft werden, so wird eine stärkere Wirkung und längere Dauer des Impfschutzes erzielt. Die reine Serumimmunisierung kommt in Betracht, wenn man rasch, aber nicht für längere Dauer Schutz zu schaffen sucht, z. B. in Beständen, in denen der Milzbrand bereits ausgebrochen ist. Das Milzbrandserum allein wird mit Erfolg zur Heilung milzbrandkranker Tiere benutzt (50—100 ccm). Auch zur Behandlung von Milzbrand beim Menschen eignet sich das Serum und sollte stets versucht werden. Die Einspritzung von 10—20 ccm muß möglichst frühzeitig subkutan, in schweren Fällen intravenös erfolgen. In zweifelhaften Fällen ist die vorbeugende Anwendung anzuraten. In gefährdeten industriellen Betrieben, wie Roßhaarspinnereien, Pinselfabriken, Gerbereien, sollte das Serum zu Heilzwecken bereit gehalten werden.

Rauschbrand.

Kitt zeigte, daß sich bei einer Reihe von Tieren ein Immunserum gegen Rauschbrand gewinnen läßt durch intravenöse oder subkutane Einspritzungen von Rauschbrandfleischsaft. Das Serum der so behandelten Tiere, namentlich der Schafe, schützte in Mengen von 5 ccm gegen eine sonst tödliche Dosis virulenten Fleischsaftes. Arloing sowie Leclainche-Vallée zeigten die Möglichkeit einer

kombinierten Immunisierung mittels Einspritzung von Rauschbrandserum und 4—5 Tage später einer durch drei Stunden auf 70° erhitzten Reinkultur. Das Serum wurde von Pferden durch intravenöse Einspritzung von lebenden Kulturen gewonnen; von 447 mit der kombinierten Methode immunisierten Tieren ging kein einziges an Impfrauschbrand zugrunde. Das Serum kann nach Kitt auch Heilwirkung ausüben, bei intravenöser Einspritzung noch neun Stunden nach der Ansteckung, aber nicht mehr nach zwölf Stunden.

Graßberger und Schattenfroh fanden, daß der Rauschbrandbazillus in Bouillon mit Zusatz von gärfähigen Stoffen ein sehr starkes Toxin bildet, von dem schon 0,0005—0,001 ccm Meerschweinchen töten. Nach der Einspritzung entsteht wenige Stunden später eine rasch zunehmende Schwellung mit ausgebreiteten Hämorrhagien und blutig-serösem Ausfluß aus Mund und Nase; der Tod erfolgt unter Krämpfen. Durch Behandlung von geeigneten Versuchstieren, namentlich Rindern, wurde ein Serum gewonnen, von dem 1 ccm die 40000fache tödliche Minimaldosis für Meerschweinchen unwirksam macht. Mit einem unschädlichen neutralen Gemisch von Toxin und antitoxischem Serum gelang eine aktive Immunisierung von Schafen und Rindern, doch zeigte sich, daß die passiv und aktiv vollkommen giftfest gemachten Tiere bei der Infektion mit einem Bruchteil eines Tropfens Rauschbrandsaft, also bei natürlicher Infektion, unter denselben Erscheinungen und in der gleichen Zeit, oft sogar noch rascher erliegen als die nicht vorbehandelten Kontrolltiere. Die immunisierten Tiere führen in ihrem Blute noch beim Tode Antitoxin im Überschuß, und trotzdem zeigte sich keine Verzögerung des Infektionsvorganges. Das Antitoxin wirkt also wohl auf das von der Kultur in vitro gebildete Toxin, aber nicht gegen das im Körper befindliche Gift. Diese Beobachtung weist nach Graßberger und Schattenfroh darauf hin, daß ein von sehr toxischen Kulturen gewonnenes Serum nicht immer einen besonderen vorbeugenden oder heilenden Erfolg hat.

Pest, Typhus, Ruhr, Cholera, Tuberkulose, Diphtherie.

Kolle und Otto zeigten, daß Meerschweinchen, denen gleichzeitig 2—3 ccm hochwertiges Pestserum zusammen mit einer kleinen Menge abgeschwächter Pestkultur eingespritzt wurde, ebenso gegen die vollvirulenten Infektionserreger immunisiert werden

können wie Tiere, die mit abgeschwächten Erregern allein vorbehandelt waren.

Eine kombinierte Immunisierung gegen Pest mit abgetöteten Kulturen und Serum wurde ferner von Shiga sowie von Besredka versucht. Zur Herstellung des Impfstoffes nach Shiga wird von einer dreitägigen Agarkultur die ganze Kulturmasse = drei Ösen abgeschabt, im Mörser zerrieben und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so daß 1 ccm eine Öse enthält. Die Aufschwemmung wird 30 Minuten lang auf 60° erwärmt, Karbolsäure bis 0,5% zugesetzt und 24 Stunden stehengelassen; dann wird zum Impfstoff Pestserum in der gleichen Dosis zugesetzt. Bei der ersten Impfung wird Impfstoff und Immunserum ãã 0,6—1,0 ccm eingespritzt. Nach einigen Tagen, wenn die Reaktion verschwunden ist, folgt die zweite Impfung mit Impfstoff allein, und zwar 0,6 bis 1,0 ccm. Bei sämtlichen Geimpften war die örtliche und allgemeine Reaktion ganz leicht. Je nach dem Grade der Gefährlichkeit empfiehlt Shiga, noch größere Dosen des Impfstoffes zu geben oder dreimal mit steigender Dosis zu impfen. Der Impfstoff wurde bei der Seuche in Kobe und Osaka 1899 bei 47 Personen verwendet; keine erkrankte an Pest. Auch bei Ruhr wurde von Shiga eine kombinierte Immunisierung mit Serum und abgetöteten Ruhrbazillen versucht.

Der Impfstoff nach Besredka ist eine Mischung einer Aufschwemmung einer eine Stunde auf 60° erhitzten Pestkultur in physiologischer Kochsalzlösung mit Pestserum; dadurch werden die Pestbazillen agglutiniert und sinken zu Boden. Diese agglutinierten Bakterien werden von den Resten des ihnen noch anhaftenden Serums durch mehrfaches Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung befreit. Mit den so gewaschenen agglutinierten und mit den Immunkörpern beladenen, sensibilisierten Bakterien konnte bei Tieren eine aktive Immunität von langer Dauer (bis zu 5½ Monaten) erzielt werden, die angeblich bereits nach 48 Stunden eintrat. Die Empfänglichkeit der behandelten Tiere war in der Zeit bis zum Eintritt der Immunität nicht erhöht. Die Impfung mit diesen Serumvakzins rief keinerlei stürmische oder beängstigende Krankheitserscheinungen hervor, und es traten im Blute der geimpften Tiere reichlich spezifische Antikörper auf. Auch für die Immunisierung gegen Typhus und Cholera hat Besredka solche Impfstoffe vorgeschlagen. Hierzu werden lebende 24stündige Agar-

kulturen mit dem Typhus- oder Choleraserum abgeschwemmt und bei 37° 24 Stunden lang gehalten, wobei eine Agglutination und eine Bindung der Bazillen an die Immunkörper stattfindet; nach mehrfachem Auswaschen in Kochsalzlösung werden dann die Bakterien durch Erwärmen auf 60° abgetötet. Es ist aber schwierig, für die Impfungen das richtige Verhältnis von Serum und Impfstoff festzusetzen; zu viel Serum kann die immunisierende Wirkung des Impfstoffes oft stark schädigen. Nach den Untersuchungen von Jatta und Maggiora über die kombinierte Pestimpfung an Ratten tritt der Impfschutz in derselben Zeit ein wie bei der Serumeinspritzung allein, so daß also die Wirkung des Serums durch die Berührung mit den abgetöteten Kulturen nicht beeinträchtigt oder aufgehoben wird; ferner war auch ein länger dauernder aktiver Schutz bei den Tieren vorhanden. Auch wenn das Serum 24 Stunden mit dem Impfstoff in Berührung gewesen war, hatte dieser noch immunisierende Wirkung, ebenso wenn zunächst das Serum und 24 Stunden darauf der Impfstoff eingespritzt wurde. Demnach beeinträchtigen bei Pest die beiden Stoffe, Serum und Impfstoff, weder bei längerer Berührung in vitro noch im Tierkörper ihre gegenseitige Wirkung. Auch Kolle und Hetsch fanden bei der Sättigung toter Pestkulturen mit Pestserum keine Abnahme des Wertes des Serums; es tritt also dabei keine Bindung der Ambozeptoren ein, während dies bei lebenden Kulturen stattfindet. Bei Cholera wird nach R. Pfeiffer und Friedberger bei Überschuß von Choleraserum die immunisatorische Wirkung der mit den Ambozeptoren übersättigten Vibrionen mehr und mehr herabgesetzt und bei sehr großen Serummengen fast völlig aufgehoben, bei Typhus sind die Verhältnisse ähnlich. Für diese Impfung muß also das richtige Verhältnis von Serum und Bakterien festgestellt werden, was natürlich sehr schwierig ist; auch ist die Technik der Impfung umständlicher. Die kombinierte Immunisierung hat zweifellos eine Zukunft, da sie eine Reihe von Vorzügen besitzt. Es wird gleichzeitig ein rascher passiver Impfschutz durch das Serum und ein langdauernder aktiver durch den Impfstoff erzielt, ferner sind die bei der aktiven Impfung mit abgetöteten Kulturen allein auftretenden allgemeinen und örtlichen Reaktionen geringer.

Für die Behandlung der Tuberkulose werden sensibilisierte Tuberkelbazillen (S. 133) von den Höchster Farbwerken her-

gestellt. Getrocknete TB (Bazillenemulsion) werden mit einer entsprechenden Menge von frischem Tuberkuloseserum versetzt. In dieser Bazillenemulsion sind die Antikörper des Serums an die Bazillensubstanzen gebunden, es wird also gleichzeitig Tuberkulin und Tuberkuloseserum einverleibt (Simultanbehandlung).

v. Behring empfahl zur Immunisierung bei Diphtherie eine Mischung von sehr starkem Diphtheriegift mit Antitoxin in solchem Verhältnis, daß die Mischlösung im Meerschweinchenversuch nur einen geringen oder gar keinen Toxinüberschuß aufweist. Beim Menschen tritt nach der subkutanen Einspritzung eine örtliche und allgemeine Reaktion und eine beträchtliche Antitoxinbildung ein. Der Impfschutz dauert bei dieser kombinierten Immunisierung nach den seitherigen Erfahrungen lange Zeit. Die Impfung wurde an einer großen Zahl von Personen ohne Schädigung bereits durchgeführt, und es gelang in einem Krankenhause, während einer Diphtherieepidemie sämtliche Geimpfte gesund zu erhalten. Bazillenträger zeigen eine beträchtliche Überempfindlichkeit und sind leicht zu starker Antitoxinbildung zu bringen.

IV. Blutserumtherapie.

Wie wir gesehen haben, besitzt das Blutserum hochimmunisierter Tiere die Eigenschaft, Tiere gegen eine nachfolgende Ansteckung sofort nach der Einverleibung für eine gewisse Zeit zu schützen. Außerdem kann aber mit einem solchen Serum, wie v. Behring mit seinen Mitarbeitern Wernicke, Kitasato und Knorr bei seinen grundlegenden Versuchen zeigte, unter günstigen Bedingungen auch bei vorausgegangener Ansteckung eine günstige Beeinflussung, also eine Heilung, erzielt werden. Bei dieser spezifischen Heilung wird dem bereits erkrankten Körper rasch gegenüber den eingedrungenen Bakterien und Bakteriengiften Schutz verliehen und sogar unter Umständen das bereits verankerte Gift wieder gelockert und entrissen. Man bedarf aber hierzu einer ungleich größeren Menge des Serums als zum vorherigen Schutz gegen dieselbe Giftmenge. Ferner sind, je später nach der Intoxikation oder Infektion die Behandlung begonnen wird, desto größere Serummengen erforderlich, um das Tier noch zu retten, bis endlich ein Zeitpunkt eintritt, bei dem es auch mit den größten Serummengen nicht mehr gelingt, das Leben zu erhalten. Ein Erfolg ist nur dann zu erhoffen, wenn noch nicht zu lange Zeit nach der Infektion vergangen ist. Dies zeigte Kitasato an Heilversuchen bei Tetanus von Mäusen. Wurden Mäuse mit Tetanussporen geimpft und gleichzeitig mit 0,1 ccm Serum behandelt, so zeigte sich bei keinem der Tiere irgend ein tetanisches Symptom. Wurde die Seruminjektion erst 24 Stunden nach der Tetanusinfektion gemacht, so bekamen sämtliche Tiere trotz der Einspritzung von je 1 ccm Serum drei Tage hintereinander, also zusammen von 3 ccm, deutliche tetanische Erscheinungen, die allerdings viel leichter waren als die von unbehandelten Kontrollmäusen. Wurde endlich das Serum erst 48 Stunden nach der Infektion, zu einer

Zeit, in der bereits deutliche tetanische Erscheinungen vorhanden waren, eingespritzt, so starb ein Teil der mit 2 ccm Serum behandelten Tiere, und auch die mit 3 ccm behandelten zeigten noch wochenlang Tetanussymptome und erholten sich erst nach Monaten wieder vollständig. Diese Versuche beweisen, daß die Wirkung des Serums um so unsicherer wird, je längere Zeit das Gift bereits in den Körper aufgenommen wurde. Ferner erhellt daraus die für die Praxis der Serumtherapie ungemein wichtige Tatsache, daß um so weniger Serum erforderlich ist, je früher die Behandlung nach der Ansteckung eintritt. Es ergibt sich also ein ganz wesentlicher Unterschied zwischen der immunisierenden und der heilenden Serumdosis, und letztere ist ebenfalls je nach dem Eintritt des Beginns der Behandlung verschieden. Stets braucht man aber große Mengen Antitoxin, und es ist daher für Heilzwecke noch mehr als für die Immunisierung notwendig, möglichst hochwertiges Serum zu verwenden.

Auch bei der Serumtherapie sind bis jetzt die antitoxischen Sera praktisch wertvoller als die antibakteriellen, doch ist zu hoffen, daß auch diese Sera therapeutisch verwertet werden können.

Bei der Anwendung des Serums zu Heilzwecken sind weit größere Mengen von Serum und auch wiederholte Einspritzungen notwendig als bei der passiven Schutzimpfung, und es werden daher Nebenwirkungen des Serums dabei häufiger vorkommen. Beim Menschen wurden bis jetzt schwere Erscheinungen der Serumkrankheit bei wiederholten Einspritzungen verhältnismäßig selten beobachtet. Die Erscheinungen und Ursachen der Serumkrankheit (v. Pirquet) wurden bereits früher (S. 92) eingehend besprochen.

Diphtherie.

v. Behring und Wernicke hatten in ihren im Jahre 1892 erschienenen Arbeiten über die Art und Weise der Gewinnung und Prüfung des Diphtherieserums, sowie über seine Wirkung bereits hervorgehoben, daß die zur erfolgreichen Behandlung von vorher diphtherieinfizierten Meerschweinchen erforderlichen Serummengen um so größer sind, je später nach der Ansteckung die Behandlung eingeleitet wird. „Bei solchen Infektionen, an welchen Meerschweinchen nach 3—4 Tagen zugrunde gehen, wurde sofort nach der Infektion das $1\frac{1}{2}$—2fache derjenigen Dosis zur glatten Heilung gebraucht, die zur einfachen Immunisierung gereicht hatte; acht

Stunden nach der Infektion mußten wir das Dreifache nehmen, und wenn wir erst nach 24—36 Stunden die Behandlung begonnen haben, so mußten wir — refracta dosi — bis zum Achtfachen steigen." Wie wir sehen werden, sind die Verhältnisse für die Behandlung der diphtheriekranken Menschen dieselben.

v. Behring und Wernicke beobachteten die heilende Wirkung des Diphtherieserums zunächst an Meerschweinchen, denen subkutan mittlere Dosen Diphtheriegift eingespritzt worden waren. Hierbei ist der Verlauf der Krankheit ein subakuter, es bildet sich nach 24 Stunden an der Injektionsstelle ein Ödem, das allmählich in ein derbes fibrinöses Exsudat übergeht. Wird das Meerschweinchen 24 Stunden nach der Gifteinverleibung mit Serum behandelt, so wird der örtliche Prozeß zum Stillstand gebracht; das Infiltrat stößt sich ab, und das Tier kommt langsam zur Genesung. In noch späteren Stadien der Erkrankung schützt meist eine Serumeinspritzung nicht vor dem Tode, sondern sie schiebt ihn nur um einige Zeit hinaus. Im ersten Falle war die Antitoxinzufuhr noch imstande, sowohl die örtlichen Erscheinungen zu beinflussen, als das im Kreislauf befindliche Gift unschädlich zu machen und die noch nicht ergriffenen Zellen vor der Einwirkung des Giftes zu schützen. Im anderen Falle war dagegen von großen Zellkomplexen schon so viel Gift aufgenommen, daß dieselben durch das nachträglich einverleibte Antitoxin nicht mehr beeinflußt werden konnten. Offenbar kann also das Diphtherieserum keine reparative Einwirkung auf bereits pathologisch veränderte Zellen ausüben.

Sehr deutlich ist die Beeinflussung des diphtheritischen Prozesses durch das Serum an Meerschweinchen zu beobachten, bei denen eine echte Oberflächendiphtherie auf Schleimhäuten durch Impfung von virulenten Diphtheriebazillen in die Scheide, am Ohr oder in die Luftröhre erzeugt worden war. Die Meerschweinchen gehen an dieser Infektion nach einigen Tagen zugrunde. Dagegen erfolgt, wie Roux und Martin zeigten, bei genügenden Serumgaben ($^1/_{10000}$—$^1/_{1000}$ des Körpergewichts) Heilung unter Abstoßung der gebildeten Pseudomembranen. Auch Henke erhielt bei Heilversuchen bei der Meerschweinchendiphtherie günstige Ergebnisse, doch durfte mit der Behandlung nicht länger als 20 Stunden nach der Infektion gewartet werden. Mit Serum vorbehandelte Tiere bekamen keine sichtbare diphtheritische Erkrankung, bei ungenügender Vorbehandlung mit Serum entstand die Krankheit später und verlief leichter, die Tiere aber starben doch nach einigen Monaten. Viel geringer waren hingegen die Erfolge, wenn gleichzeitig mit den Diphtheriebazillen Streptokokken eingeimpft wurden. Dann gelang es nur schwer, der stürmisch auftretenden Krankheit Herr zu werden, und wenn die Behandlung nicht schon in den ersten 6—8 Stunden nach der Mischinfektion einsetzte, so erlagen die Tiere immer.

Doenitz stellte die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums fest; insbesondere suchte er zu ermitteln, ob und in-

wieweit dieses Serum imstande ist, das schon gebundene Gift zu lockern und aus seinen Verbindungen auszutreiben. Hierzu wurde Kaninchen die siebenfach tödliche Giftdosis intravenös eingespritzt und dann nach gewissen Zeitabständen Antitoxin gleichfalls intravenös einverleibt. Die Tiere konnten 10 Minuten nach der Einverleibung dieser Giftdosis, aber nicht mehr 15 Minuten danach durch die entsprechenden Serummengen gerettet werden; nach 15 Minuten ist also sicher die einfach tödliche Giftdosis bereits gebunden. Doch ist um diese Zeit diese Bindung eine so lockere, daß durch größere Serummengen das gebundene Gift den Zellen wieder entrissen werden kann. Dieser Zustand dauert je nach dem Grade der Vergiftung verschieden lange. Bei einer sehr schwachen Intoxikation mit der 1½fachen tödlichen Dosis können Tiere noch nach 6—8 Stunden gerettet werden, während für die 7fache Vergiftung schon nach 1—1½ Stunden, für die 15fache nach 30 Minuten und für die 60fache sogar nach 7 Minuten der Zeitpunkt der festen und unlöslichen Giftbindung erreicht war, so daß diese auch durch große Serummengen nicht mehr gesprengt werden konnte und die Tiere nicht mehr am Leben zu erhalten waren. Nach Berghaus konnten Tiere, zwei Stunden nach Einverleibung des Giftes mit Serum behandelt, nur mit der zwölfmal größeren Menge von Serum gerettet werden, die bei gleichzeitiger Einspritzung von Gift und Serum notwendig gewesen wäre. Die Heilerfolge des Diphtherieserums beim Menschen lassen sich dadurch erklären, daß zu der Zeit, in der die Diphtherie deutlich in die Erscheinung tritt, noch nicht eine einfach tödliche Giftdosis fest gebunden ist. Je länger aber der Prozeß besteht, um so mehr und um so fester wird Gift gebunden, um so größere Antitoxinmengen sind dann auch zur Erzielung einer Heilwirkung notwendig. Schließlich kommt aber ein Zeitpunkt, in dem eine Heilung auch durch größere Serummengen nicht mehr möglich ist. Bei der Diphtherie treten aber die örtlichen Erscheinungen verhältnismäßig früh zutage, so daß die Serumbehandlung beginnen kann, ehe die Giftwirkung zu lange bestanden hat; es gelingt also, noch einen großen Teil des sich weiter bildenden kreisenden Giftes abzufangen und unschädlich zu machen.

Für die Anwendung des Diphtherieheilserums in der Praxis ist es nach diesen experimentellen Untersuchungen von grundsätzlicher Bedeutung, daß anfangs sofort große Dosen auf einmal

gegeben und diese nicht in kleineren Einzeldosen verzettelt werden, um durch eine Massenwirkung noch das erst locker gebundene Toxin aus dem Gemisch herauszureißen, und daß möglichst frühzeitig eingespritzt wird. Von der Berücksichtigung dieser zwei Momente hängt, wie Tierversuche und praktische Erfahrung übereinstimmend ergeben haben, wesentlich der Erfolg ab. Man spritzt daher bei ausgebrochener Diphtherie, ohne erst etwa das Ergebnis der vorzunehmenden bakteriologischen Feststellung abzuwarten, sogleich mindestens 1500 I.-E. ein. Je früher die Einspritzung erfolgt, um so sicherer ist die lebensrettende Wirkung des Serums. In schweren Fällen sind sofort 3000 I.-E. und mehr auf einmal einzuspritzen und sogar die Dosis unter Umständen noch zu wiederholen, da auch in solchen Fällen große Dosen Antitoxin noch Wirkung entfalten können. In sehr schweren Fällen wird von vielen Seiten die Einspritzung von 20000 I.-E. und noch mehr empfohlen. Überhaupt besteht neuerdings das Bestreben, die Dosen wesentlich zu erhöhen. Durch die hochwertigen Sera, welche 500 und 1000 I.-E. in 1 ccm Serum enthalten, sind die zur Einspritzung notwendigen Serummengen nicht groß. Die öfters beobachteten Nebenwirkungen bei der Einspritzung (Ausschläge, Gliederschmerzen) kommen, wie erwähnt, einzig und allein vom fremdartigen Serum und nicht von den darin enthaltenen Antitoxinen her.

Die Einspritzung des Serums erfolgt unter allen Vorsichtsmaßregeln der Asepsis mittels einer leicht sterilisierbaren Spritze, und zwar eignet sich hierzu am besten die Haut an den Seitenteilen des Bauches oder am Oberschenkel. Vor der Einspritzung überzeugt man sich, ob das Serum nicht verdorben ist; es muß klar oder wenig opalisierend sein, darf aber keine wolkige Trübung zeigen. In dringenden Fällen sollte man die Einspritzung intravenös oder nach Morgenroth intramuskulär machen, was die Resorption sehr beschleunigt. Bei der subkutanen Einspritzung wird das Maximum des eingespritzten Serums erst nach 2—3 Tagen resorbiert; es ist daher die intramuskuläre Einspritzung in die Glutäen sehr zu empfehlen. Bei Kaninchen ist nach Berghaus die Heilwirkung des Blutserums bei der intravenösen Einspritzung 500mal und bei der intraperitonealen 80—90mal größer als bei der subkutanen. Bei derselben Giftmenge wurden bei der intrakardialen Serumeinspritzung 0,08 I.-E., bei der intraperitonealen 7 I.-E. und bei der

subkutanen 40 I.-E. zur Rettung des Tieres gebraucht. Bei der intravenösen Einspritzung von großen Dosen (6—7000 I.-E.) wurde von verschiedenen Seiten, auch in schweren Fällen, guter Erfolg erzielt, insbesondere bezüglich des Temperaturabfalls und der Besserung des Allgemeinbefindens.

Die Erfolge der Diphtherieserumbehandlung lassen sich rein statistisch nach der Beeinflussung der Sterblichkeit und dann nach den klinischen Beobachtungen über den Verlauf der Erkrankung beurteilen.

Einfluß auf die Sterblichkeitsziffer. Aus den zahlreichen umfangreichen Statistiken läßt sich eine so deutliche Abnahme der Sterblichkeit erkennen, daß ein Zweifel an der Wirksamkeit des Serums wohl nicht bestehen kann.

Die erste von Ehrlich, Wassermann und Kossel veröffentlichte Statistik umfaßte 233 Kinder mit 23% Sterblichkeit, die von Katz und Aronson 255 mit 12,1%. In kurzer Zeit folgten von den verschiedensten Krankenhäusern größere Statistiken, die ein Herabgehen der Sterblichkeit ersehen ließen. So sank dieselbe nach Baginsky (Kaiser-Friedrich-Krankenhaus in Berlin)

bis zum 2.	Lebensjahre	von 52	auf	17%
vom 2.— 4.	„	„ 37	„	17 „
„ 6.— 8.	„	„ 27	„	11 „
„ 8.—10.	„	„ 19	„	5 „
„ 10.—12.	„	„ 19	„	4,1 „

Ähnliche Ergebnisse wurden aus allen Krankenhäusern der ganzen Welt berichtet. Bei der Sammelforschung des Reichsgesundheitsamtes über 202 Krankenhäuser Deutschlands während der Zeit vom April 1895 bis März 1896 ergab sich eine Sterblichkeit von 15,5% gegenüber 40% vor der Serumbehandlung. Die große Statistik von Siegert umfaßt über 42000 Fälle, darunter 37000 operierte Larynxstenosen, also schwerste Erkrankungen; von 17637 operierten Fällen in der Vorserumperiode starben 10701 = 60,55%, dagegen von 13524 mit Serum behandelten Fällen nur 4828 = 35,70%. Sämtliche in Kliniken behandelten Diphtheriefälle hatten in der Vorserumperiode 1890—93 eine Sterblichkeit von 37,4%, in der Zeit von 1894—98 nur 16,4%. Ferner nahm die Zahl der Operationen in der Serumzeit außerordentlich ab. Nach einer Zusammenstellung von Loeffler hat sich seit dem Jahre 1895, dem Beginn der Serumbehandlung, die Sterblichkeit an Diphtherie in ganz Deutschland fast um 50% vermindert.

Der aus dem Tierversuch hervorgehende günstige Einfluß der frühzeitigen Behandlung tritt auch aus den Erfahrungen beim Menschen deutlich zutage, wie aus nachfolgender Zusammenstellung hervorgeht.

Autor	Summe der Fälle	Sterblichkeit in %	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	Nach dem 6. Tag	Unbekannt
Welch	1489	14,2	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7	17,6
Hilbert	2428	18,3	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2	—
Sammelforschung d. American Paediatric Society .	5794	12,3	4,9	7,4	8,8	20,7	35,3	—	—	—
Sammelforschung im österreich. Sanitätswesen . .	1103	12,6	8,0	6,6	9,8	25,5	28,8	30,7	21,0	31,8
Sammelforschung des Reichsgesundheitsamtes .	9581	15,5	6,6	8,3	12,9	17,0	23,2	—	26,9	—
Rauchfuß, Sammelforschung in Rußland . . .	44631	14,6	3,7	8,2	16,2	25,9	—	—	—	—

Das Ergebnis bei frühzeitiger Behandlung ist also wesentlich günstiger als im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit. Außerdem ist aber die Behandlung um so kostspieliger, und es müssen um so größere Heildosen verwendet werden, je später die Kranken eingespritzt werden.

Einwirkung des Heilserums auf den klinischen Verlauf. Über die Einwirkung des Serums auf den diphtheritisch erkrankten Körper sind sehr widersprechende Angaben veröffentlicht worden. Baginsky erklärt dies durch den äußerst wechselnden und vielgestaltigen Verlauf der Diphtherie als Krankheit, wodurch natürlich die Beeinflussung des Prozesses durch ein Heilmittel überaus schwierig zu beurteilen ist.

Im allgemeinen verläuft die Krankheit nach allgemeinem Urteil leichter und günstiger. Am auffallendsten macht sich dies bei der Larynxdiphtherie bemerkbar. Sehr oft gehen die Stenosenerscheinungen nach der Serumeinspritzung rasch zurück, so daß ein operativer Eingriff vermieden werden kann. Gerade dieses früher sehr selten beobachtete, ungemein günstige Verhalten der Larynxdiphtherien hat allseitig den größten Eindruck gemacht und die Überzeugung von der Beeinflussung dieser Erkrankung durch das Serum im Sinne eines entschieden milderen Verlaufes gefestigt.

Nach der Ansicht der meisten Kliniker liegt die wesentliche Wirkung des Serums in der so häufig beobachteten Beeinflussung des örtlichen Krankheitsvorganges, in der raschen Abstoßung der Membranen und der Behinderung einer weiteren Ausbreitung derselben. Die große Besserung der Heilergebnisse ist vorwiegend den Erfolgen bei der auf den Larynx übergreifenden Rachendiphtherie zu verdanken. Aber auch wenn Luftröhrenschnitt oder Intubation notwendig geworden ist, hat das Serum noch gewisse Erfolge, indem die Sterblichkeit der Operierten niedriger wird. So starben nach der Statistik des Gesundheitsamtes von 2744 Operierten und mit Serum Behandelten 885 = 32,3 %, während diese Zahl vor der Einführung des Serums zwischen 50 und 70 % betrug. Besonders beweiskräftig ist die Statistik von Fibiger aus dem Kopenhagener Spital, wo während eines ganzen Jahres die jeden zweiten Tag aufgenommenen Kranken mit Serum behandelt wurden und die an den darauf folgenden Tagen zugehenden keine Serumeinspritzung erhielten.

Von 204 mit Serum behandelten Diphtheriefällen ohne Krupp starben 5 = ca. 2 %.
„ 201 ohne „ „ „ „ „ „ 14 = ca. 7 %.
„ 35 mit Serum behandelten Kruppfällen starben 3 = ca. 8 %.
„ 43 ohne „ „ „ „ 15 = ca. 35 %.

Der Einfluß des Serums auf die postdiphtheritischen Lähmungen ist gering, da diese durch Toxone (S. 25) hervorgerufen werden. Auch bei Mischinfektionen von Diphtherie mit Strepto- und Staphylokokken versagt das Serum häufig, da es auf diese, oft den Tod herbeiführenden Begleitbakterien nicht wirkt. Vielleicht beruhen darauf die in den letzten Jahren öfters beobachteten Mißerfolge bei der Serumbehandlung der Diphtherie auch nach großen Dosen.

Neuerdings wurde von verschiedenen Seiten die günstige Wirkung des Diphtherieserums auf das Pferdeserum als solches zurückgeführt. Bingel behandelte Diphtheriekranke mit gewöhnlichem Pferdeserum. Er sah dieselben Erfolge wie beim antitoxischen Diphtherieserum. Doch ergaben erneute Tierversuche insbesondere von Kolle und Schloßberger den Nachweis, daß normales Pferdeserum bei weitem nicht dasselbe bietet wie das antitoxische Serum. Das normale Serum hatte selbst in größten Dosen keine nennenswerte Heilkraft gegenüber der Diphtherievergiftung der Meerschweinchen.

Tetanus.

Wie die bereits erwähnten ersten Heilversuche Kitasatos an Mäusen, die mit Tetanussporen tragenden Holzsplittern infiziert waren, gezeigt haben, gelingt eine günstige Beeinflussung der Infektion durch größere Mengen von Tetanusserum. Doch zeigte sich schon hierbei, daß die Anwendung des Antitoxins zur Heilung ganz außerordentlich viel ungünstigere Verhältnisse darbietet, als sich nach den Ergebnissen der Immunisierung erwarten ließ. v. Behring und Knorr stellten die dabei in Betracht kommenden Verhältnisse in Versuchen unter Verwendung von Tetanusgift näher fest. Wenn die Einspritzung des Antitoxins 24 Stunden vor der Vergiftung erfolgt, ist es ziemlich gleichgültig, welche Giftmengen in den Körper dringen; für die 100fach tödliche Giftdosis ist eben ungefähr 100mal mehr Antitoxin nötig wie für die einfache tödliche Giftdosis. Ganz anders verhält es sich, wenn das Antitoxin nach der Vergiftung zur Anwendung kommt. Handelt es sich allerdings nur um eine Giftmenge, die gerade noch zum Tode des Versuchstieres führen würde, so erhöht sich der Antitoxinbedarf mit der Zeit, die seit der Gifteinspritzung verflossen ist, ganz allmählich, und noch ziemlich lange nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen ist das Tier vom Tode zu retten. Stellt aber die in den Körper gedrungene Giftmenge ein Mehrfaches der tödlichen Minimaldosis dar, also z. B. wieder die 100fache tödliche Minimaldosis, so ist schon eine Viertelstunde nach der Gifteinspritzung nicht mehr bloß das 100fache der Antitoxinmenge nötig, um das Leben des Tieres zu retten, sondern schon das 10000fache, und wartet man etwas länger mit der Antitoxinbehandlung, so ist lange vor dem Ausbruch der tetanischen Erscheinungen eine Rettung des Tieres nicht mehr möglich.

Doenitz zeigte an Kaninchen, daß bei schwerer Tetanusvergiftung mit der 12fachen tödlichen Dosis die zum Schutze gegen den Ausbruch des Tetanus nötige Serummenge in auffallend rascher Weise mit der Zeit wächst. Während 4 Minuten nach der Gifteinverleibung ein geringer Überschuß des Antitoxins ausreichte, brauchte man nach 8 Minuten schon die 6fache Menge, nach 16 Minuten die 12fache und bei 1 Stunde die 24fache Menge. Nach 4—6 Stunden vermag die 600fache Dosis noch einzelne Tiere am Leben zu erhalten, aber nach 6 Stunden versagt auch diese

Menge. Die Bindung des Giftes ist jetzt so fest, daß auch mit den größten Serummengen eine Heilwirkung nicht mehr erzielt werden kann. Jedenfalls wird also das Gift schon sehr frühzeitig von dem Gewebe des Körpers gebunden, und diese Bindung wird von Minute zu Minute immer fester, denn wäre nichts oder nur wenig gebunden, so müßte die große Menge des noch freien Giftes durch das in genügender Menge vorhandene Serum neutralisiert werden, und der geringe, schon gebundene Teil des Giftes würde nicht ausreichen, um den Tod des Tieres an Tetanus herbeizuführen. Die Wirkung des Antitoxins in den späteren Zeiten kann man sich nach Doenitz nur durch Massenwirkung erklären. Das Antitoxin besitzt zum Toxin eine so große Affinität, daß es dieses aus lockeren Verbindungen auszutreiben vermag, wenn es in reichlichem Überschuß vorhanden ist. Das den Geweben entrissene Gift wird dann zugleich durch das Serum neutralisiert und somit unschädlich gemacht. Das Tetanusserum kann also das Gift selbst dann dem Körper wieder entziehen, wenn dieses schon Verbindungen eingegangen hat, die sonst unfehlbar zum Tode führen; es ist daher als ein echtes Heilmittel anzusehen. Natürlich gelingt aber diese Sprengung um so schwieriger, je längere Zeit bis zur Anwendung des Serums verstrich. In einer zweiten Versuchsreihe wurden kleinere Mengen von Tetanusgift, wie sie wohl beim Tetanus des Menschen in Betracht kommen, benutzt. Kaninchen, die die doppelte tödliche Dosis intravenös eingespritzt erhalten hatten, konnten 20 Stunden nach der Intoxikation zwar noch gerettet werden, aber sie zeigten schon leichte Krankheitserscheinungen, und man brauchte dazu sehr große Mengen Serum, welche mehr als das 3000fache der gerade neutralisierenden Dosis betrugen. Wurde etwas länger mit dem Serum gewartet, 24, 25 oder 30 Stunden, so waren die Tiere nicht mehr zu retten.

Auch im Reagenzglase läßt sich eine gewisse heilende Wirkung des Tetanusserums veranschaulichen. Madsen zeigte dies in einer dem Ehrlichschen Rizinversuche entsprechenden Versuchsanordnung mit Tetanolysin. Wie schon erwähnt, besitzt das Tetanustoxin außer seiner spezifischen Tetanus erzeugenden Wirkung, dem Tetanospasmin, auch hämolytische Eigenschaften; dieses Tetanolysin zeigt toxische Wirkungen in vitro gegenüber den roten Blutkörperchen, die das Gift sehr schnell binden und unter dessen Einwirkung allmählich aufgelöst werden und zugrunde gehen. Madsen gelang es, gegen dieses Tetanolysin ein Antitoxin herzustellen, das diese Wirkung aufhob, und

zwar war dies auch dann noch möglich, wenn bedeutende Mengen Tetanolysin schon an die roten Blutkörperchen gebunden waren. Je längere Zeit aber nach der Vergiftung verflossen war, um so mehr bedurfte es Antitoxin; nach 30 Minuten war das Fünffache notwendig von der zur sofortigen Neutralisierung erforderlichen Menge. Solange ein tetanolysinvergiftetes rotes Blutkörperchen überhaupt noch lebend (nicht gelöst) war, war es dem Antitoxin noch möglich, das an die Blutkörperchen gebundene Tetanolysin diesen zu entreißen und unschädlich zu machen, also eine vollständige „Heilung" zu bewirken.

Nach dem Ausfall der Tierversuche ist die Heilwirkung des Tetanusserums beim Menschen von vornherein viel weniger aussichtsvoll als bei Diphtherie. Während hier zu der Zeit, in der die Diphtherie deutlich in die Erscheinung tritt, noch nicht eine einfache tödliche Giftdosis fest gebunden zu sein pflegt, ist die Bindung des Tetanusgiftes an die betreffenden Ganglienzellen zu der Zeit, wo wir beim Menschen eine Diagnose auf Tetanus stellen können, schon eine unlösliche geworden, da das Gift bereits seine schädlichen Wirkungen entfaltet hat und nicht mehr leicht losgerissen werden kann. Für die Heilwirkung kommt es darauf an, ob zur Zeit der Serumeinspritzung schon eine tödliche oder nur eine krankmachende Dosis Gift im Rückenmark gebunden ist. Nach H. Meyer und Ransom gelangt das Gift weder auf dem Lymphwege noch auf dem Blutwege an die giftempfindlichen Zellen des Zentralnervensystems, sondern nur auf der Bahn der motorischen Nerven; die Aufnahme erfolgt ziemlich schnell. Das subkutan einverleibte Antitoxin vermag dagegen dem Gift in die Nerven und durch sie in das Zentralnervensystem nicht zu folgen, da es durch Vermittlung der Lymphbahnen vom Blut aufgenommen wird und die Resorption langsam erfolgt. Knorr fand erst 24—40 Stunden nach der Einspritzung das Optimum im Blute. Das Antitoxin erreicht daher bei subkutaner und auch bei intravenöser Einspritzung die von dem Tetanusgift bereits gefährdeten oder bereits ergriffenen Zentren des Nervensystems nicht und kann daher keinen heilenden Erfolg mehr entfalten, sondern im allergünstigsten Falle nur verhindern, daß von der Infektionsstelle her fortwährend neues Toxin durch die Nervenendplatten aufgesogen wird, daß also die weiterfließende Quelle der Vergiftung verstopft wird. Dadurch können sonst tödlich verlaufende Vergiftungen gehemmt und die Tetanuskranken gerettet werden. Bessere Erfolge sind nach Meyer und Ransom zu erzielen durch Einspritzung des Antitoxins in die Nervensubstanz

der großen Nervenstämme der infizierten Extremität, um das Toxin auf seinem Wege zu den Zentralorganen in den vergifteten Zellen selbst abzufangen und zu neutralisieren. Beim Sitz der Infektion an den Händen wird z. B. das Serum in den Plexus brachialis injiziert. Die praktische Durchführung der Methode ist nicht leicht, so daß sie nicht Allgemeingut der Behandlung geworden ist. Leichter ist die intraspinale Einspritzung. Günstige praktische Erfahrungen verschafften der Methode immer zahlreichere Anhänger: Mittels der Lumbalpunktion wird so viel Liquor entfernt, als Serum eingespritzt werden soll, und dann werden 100—150 Antitoxineinheiten langsam infundiert. Danach werden Oberkörper und Kopf in schräge Tieflagerung gebracht, damit sich das Serum möglichst gleichmäßig und hoch hinauf im Rückenmarksraume verteilt. Die Subduraleinspritzungen werden gut vertragen und können mehrere Tage nacheinander wiederholt werden.

Als Heildosis sind mindestens 100 A.-E. notwendig, wenn die Einspritzung sofort nach der festgestellten Diagnose erfolgt; da das Antitoxin aus dem Körper bald wieder ausgeschieden wird, so ist bei fortdauernder Gefahr eine Wiederholung notwendig.

Die bei dem Tetanus der kleinen Laboratoriumstiere gemachten Beobachtungen stehen im Einklang mit denen, welche man bei der Behandlung tetanuskranker großer Tiere, insbesondere von Pferden, gemacht hat. In allen Fällen zeigte sich auch hier, daß die Heilungsmöglichkeit um so geringer wird, je weiter vorgeschritten der Krankheitsfall zur Zeit der Behandlung war, je rascher die Tetanussymptome ansteigen und je kürzer das Inkubationsstadium gewesen ist. Bei den günstig beeinflußten Fällen erfuhr das Krankheitsbild 24—48 Stunden nach der Einspritzung kaum eine Änderung, und erst vom dritten Tage ab war eine Besserung zu bemerken. Die rein statistischen Ergebnisse der Erfolge des Tetanusserums sind nicht günstig.

Die Beurteilung der Heilwirkung beim Menschen ist ungemein schwierig. Die bis jetzt darüber vorhandenen statistischen Zusammenstellungen liefern kein eindeutiges Ergebnis. Bei schweren Fällen versagt meist das Serum, bei mittelschweren hat die frühzeitige Behandlung Erfolg. Schwierig bei der Beurteilung der Heilwirkung des Serums ist die Prognose, die von einer Reihe von Faktoren abhängig ist, namentlich von der Virulenz und der Menge

des Giftes, von dem Infektionsort und von der Art der die Infektion ermöglichenden Verletzung. Je bösartiger die Infektion ist, um so kürzer ist die Inkubationsdauer, um so schneller schreitet die tetanische Erkrankung vorwärts. Mit der Länge der Inkubation wächst, wie vor der Serumtherapie, die Aussicht auf Erfolg. Die ungünstigen Heilungserfolge bei Tieren und Menschen sind dadurch leicht erklärlich, daß die Behandlung viel zu spät beginnt, zu einer Zeit, in der die Symptome bereits ausgesprochen sind und das Serum auch nach den Laboratoriumsversuchen nicht mehr wirken kann. Vom rein theoretischen Standpunkte aus betrachtet ist die Serumtherapie beim Tetanus des Menschen aber doch deshalb anzuwenden, weil wir wenigstens die in der Körperflüssigkeit befindliche, noch nicht gebundene Giftmenge abfangen können, ehe sie in die Zelle geht, und das vermag das Tetanusserum sicher zu leisten. Der Erfolg des Serums ist daher von der Schnelligkeit abhängig, mit der es nach Beginn der ersten tetanischen Erscheinungen angewendet wird. Damit aber die Behandlung sofort oder möglichst schnell nach Ausbruch des Tetanus vorgenommen werden kann, sollte das lange haltbare Serum nicht nur in Krankenhäusern und Apotheken vorrätig gehalten werden, damit es im Bedarfsfalle sofort zur Hand ist. Kocher fordert einen eisernen Bestand davon sogar bei jedem praktischen Arzt. Ein Zeitverlust von 24 Stunden verschlechtert die Aussicht auf Erfolg wesentlich. Der in den Tetanusfällen gewöhnlich nachzuweisende infektiöse Fremdkörper ist trotz der spezifischen Allgemeinbehandlung zu entfernen und die Wunde zu reinigen, um die fortschreitende Giftbildung zu verhindern. Die günstigen Erfolge der vorbeugenden Serumeinspritzung bei verdächtigen Wunden wurden früher (S. 152) besprochen.

Neuere Statistiken über die Leistungen der Serumtherapie stellen eine Gesamtmortalität von 80—90% in der Vorserumzeit fest. Dagegen wird in der Statistik von Permin, durch die an 18 chirurgischen Kliniken mit Tetanusserum behandelte Fälle ohne Rücksicht auf die Injektionsart zusammengestellt wurden, unter 330 Erkrankungen eine Gesamtsterblichkeit von nur 62,1% festgestellt. Aus dänischen Ermittlungen Permins geht hervor, daß von 199 Fällen 78,9% ohne Serum und von 189 Fällen 57,7% mit Serum zugrunde gingen. Auch bei Tetanus der Kinder

ist die Sterblichkeit von 81,6% auf 57,4% durch die Serumbehandlung gedrückt worden. Seit mit großen Mengen Serum intravenös und subdural vorgegangen wird, sind die Ergebnisse noch besser geworden.

Auch gegen andere anaerobe Wundinfektionen, die Gasödem-Erkrankungen, sind Heilsera hergestellt worden. Dieselben sind teils antibakteriell, teils antitoxisch und richten sich, da bei diesen Erkrankungen kein einheitlicher Erreger vorhanden ist, gegen möglichst viele bei derartigen Infektionen gefundene Mikroorganismen.

Das in der Kaiser-Wilhelm-Akademie während des Krieges hergestellte Gasödemmischserum enthielt wirksame Quoten für drei Erregertypen der Gasödemerkrankung mit folgendem Titer:

f. d. Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus bakterizid 0,01 ccm
für den beweglichen Butyrikus bakterizid . . . . . 0,001 ccm
für den beweglichen Butyrikus antitoxisch . . . . 0,0005 ccm
für den beweglichen Putrifikus antitoxisch . . . . 0,008 ccm

Klose, der besondere Erfahrung auf diesem Gebiete besitzt, faßt das bisher Erreichte in folgenden Worten zusammen:

Durch die prophylaktische und therapeutische Anwendung des Gasödemserums wird sich das Vorkommen von Gasödemerkrankungen nicht absolut ausschließen lassen, zumal auch die Vielheit der als Erreger in Betracht kommenden Bakterien es als unmöglich erscheinen läßt, eine absolute Polyvalenz für das Serum zu erreichen. Trotzdem aber ist die Serumbehandlung in Verbindung mit chirurgischen Maßnahmen geeignet, die Morbidität und Mortalität dieser furchtbaren Kriegsseuche erfolgreich einzudämmen.

Schlangengift.

Nach Plinius soll sich Mithridates eine Immunität gegen verschiedene Gifte dadurch erworben haben, daß er anfangs kleine, nicht tödliche Mengen, später größere Mengen solcher Gifte aß (Mithridatismus). Ferner soll er das Blut von Enten, die er mit Giften gefüttert hatte, zu seinem Schutze verwendet haben, also die ersten Anfänge einer antitoxischen Immunisierung. Die Schlangenbeschwörer in Indien lassen sich in ihrer Jugend von Skorpionen beißen, später saugen sie Giftzähne von Schlangen aus und lassen sich schließlich auch von Schlangen beißen; sie erlangen so eine

Immunität gegen das stärkste Schlangengift. Der Speichel und der Urin dieser Medizinmänner soll bei Schlangenbissen heilkräftig sein.

Versuche zur Herstellung eines Serums gegen Schlangengift wurden zuerst von Calmette gemacht. Er untersuchte das Gift einer großen Anzahl von Giftschlangen aus allen Teilen der Erde, die er teilweise im Laboratorium hielt, und fand, daß das Gift der einzelnen Schlangenarten in seiner Giftigkeit sehr verschieden war, und ferner, daß die Wirksamkeit des Giftes bei ein und derselben Schlange je nach der Dauer des Fastens schwankte. Je länger die Schlange nicht mehr gebissen hatte, oder je länger das Fasten gedauert hatte, um so stärker war das Gift. Das Gift wird dadurch gewonnen, daß man die Schlange in eine über den Hals einer Flasche gespannte Gummikappe beißen läßt, worauf sich dann das Gift in die Flasche entleert. Eine mittelgroße Kobra gibt 150 bis 200 mg, größere bis zu 300 mg trockener Giftsubstanz, die sich lange Zeit unverändert hält. In der Empfänglichkeit der Versuchstiere zeigten sich große Unterschiede; so beträgt die tödliche Dosis Kobragift für Mäuse 0,00005 g, für Ratten 0,0001 g, für Hunde 0,0008 g, von Kreuzottergift sind die entsprechenden Mengen ungefähr sechsmal so groß. Die Versuche mit solchen tierischen Giften sind deshalb sehr einfach auszuführen, weil der Tod sehr rasch und sicher eintritt. Außerdem ist das Schlangengift physikalischen Einflüssen (Wärme, Licht u. dgl.) gegenüber viel widerstandsfähiger als die Bakterientoxine; so schädigt z. B. Erwärmen auf 60—80° die Wirkung des Giftes gar nicht. Eine Mischung von Schlangengift und Antitoxin, die eine halbe Stude auf 68° erwärmt wird, ist so giftig wie das Gift allein, das Gift ist also durch das Antitoxin nicht zerstört (S. 22). Per os ist das Schlangengift auch in der tausendfachen tödlichen Menge unschädlich, weil das Toxin durch die im Verdauungskanal wirkenden Fermente, namentlich das Pepsin und Pankreatin, zerstört wird.

Für Immunisierungszwecke wurden zuerst Kaninchen und Meerschweinchen, später auch Pferde benutzt, denen zuerst ganz schwache und dann allmählich steigende Mengen bis zu 2 g = der 200fachen tödlichen Dosis Kobragift injiziert wurden. Auf diese Weise erhielt Calmette ein hochwirksames Serum, welches sehr große Mengen von Schlangengift neutralisierte; so paralysierten fünf Tropfen eines Serums die doppelte tödliche Dosis des Schlangengiftes

vollständig; ferner hatte es bei Tieren auch heilende Eigenschaften. Zur Prüfung der Wirksamkeit des Serums werden von Calmette einem Tier abgestufte Mengen Serum und fünf Minuten darauf die sicher tödliche Giftmenge eingespritzt; ist das Serum brauchbar, so bleibt das Tier völlig gesund. Für die Heilwirkung sind dreimal größere Mengen Antitoxin notwendig als bei der gleichzeitigen Einspritzung. Ferner muß die Serummenge um so größer sein, je empfänglicher für das Gift das betreffende Tier ist und je später die Einspritzung erfolgt. Ein Mensch von 60 kg Gewicht, der von einer Schlange gebissen wurde und dabei etwa 20 mg Gift einverleibt bekam, braucht 10—20 ccm des Calmetteschen Serums.

Auch im Reagenzglase läßt sich die Einwirkung des Antitoxins auf das Schlangengift zeigen; dieses löst in vitro rote Blutkörperchen des Kaninchens rasch auf, dagegen nicht die Blutkörperchen eines gegen das Gift immunisierten Kaninchens. Zusatz von antitoxischem Serum neutralisiert die auflösende Wirkung des Toxins. Beim Igel, welcher gegen das Schlangengift natürlich resistent ist, werden die roten Blutkörperchen auch normalerweise nicht aufgelöst. Kyes zeigte, daß das Kobragift allein Rinderblutkörperchen nicht auflöst, dagegen sofort nach Zusatz von Lezithin; es sind also darin toxinartige Substanzen enthalten, die, an und für sich unwirksam, durch ein Lipoid, das Lezithin, aktiviert und in eine stark hämolytische Verbindung überführt werden, das Kobralezithid. Ähnliche Beziehungen zu Lezithin finden sich auch beim Skorpion- und Bienengift, wo sich auch derartige Toxolezithide bilden. Das aus Lezithin- und Kobragift dargestellte Lezithid ist eine sehr stabile Substanz und ferner ein echtes Antigen, da ein Antitoxin damit erzeugt werden kann.

Das Schlangengiftserum wird in Europa besonders von Calmette im Institut Pasteur in Lille hergestellt. Die seitherigen Erfolge sind zweifellos günstig, wenn das Serum rechtzeitig genug eingespritzt wird; erfolgt die Serumeinspritzung später als vier Stunden nach dem Biß, so ist die Wirkung bereits unsicher. Da die bis jetzt untersuchten Schlangengifte bei Zusatz von schwachen Chlorkalklösungen oder Kal. hypermangan. unwirksam werden, so sind ferner Waschungen und subkutane örtliche Einspritzungen von Chlorkalklösung bei jeder Art von Schlangenbiß empfehlenswert. Calmette empfiehlt zur Behandlung des Schlangenbisses Abbindung oberhalb der gebissenen Stelle, Waschen der Wunde mit frischer Chlorkalklösung (1:60), Einspritzung des Sérum antivenineux in Mengen von 20 ccm (bei Kindern 10 ccm), außerdem Injektion von 8—10 ccm der Chlorkalklösung an 3—4 Stellen rings um die Biß-

wunde, um das noch nicht absorbierte Gift an Ort und Stelle zu zerstören. Starker Schweiß wird durch heißen Tee und Kaffee zu erzeugen gesucht. Bei äußerster Gefahr ist das Serum intravenös einzuspritzen. Das Serum hat sich in verschiedenen Ländern sehr gut bewährt.

Die Wirkung der verschiedenen Arten der Schlangengifte ist keine gleichartige. Man unterscheidet zwei Gruppen, die Gifte der Kolubriden und die der Viperiden, die ersteren, wozu besonders das Kobragift gehört, wirken hauptsächlich auf die nervösen Zentren, also neurotoxisch; die Gifte der Viperiden, wozu die europäischen Vipern gehören, wirken dagegen auf das Blut und auf das der Bißstelle benachbarte Gewebe und führen zu Hämorrhagien und zu Erscheinungen örtlicher Nekrose. Man hat daher versucht, polyvalente Sera durch Vorbehandlung mit verschiedenartigen Schlangengiften zu gewinnen, die auf verschiedene Giftarten wirken.

Dysenterie.

Gegen die durch den Shiga-Kruseschen Bazillus hervorgerufene Dysenterie ist sowohl ein antibakterielles wie ein antitoxisches Serum hergestellt worden, die sich praktisch sehr bewährt haben. Der Dysenteriebazillus bildet in Kulturen, ganz entsprechend dem Diphtheriebazillus, ein lösliches Toxin, und durch Vorbehandlung von Tieren mit diesem Toxin läßt sich ein antitoxisches Serum gewinnen. Shiga stellte zuerst durch vorsichtige Vorbehandlung von Pferden mit abgetöteten Kulturen ein antibakterielles Serum her, von welchem schon wenige Milligramm Meerschweinchen gegen die Einspritzung der fünffachen tödlichen Dosis lebender Ruhrbazillenkultur schützten. Bei einer heftigen Ruhrepidemie in Japan mit 22% Sterblichkeit wurde dieses Serum mit Erfolg angewendet. Die Sterblichkeit der damit Behandelten betrug nur ein Drittel der Zahl derer, die einer rein medikamentösen Behandlung unterworfen wurden. Die Krankheitsdauer wurde bei den in Heilung übergehenden Fällen von 40 Tagen auf 25 herabgesetzt. Ein von Kruse hergestelltes Serum schützte schon in sehr kleinen Dosen Meerschweinchen gegen die tödliche Infektion und rettete mit Ruhrbazillen infizierte Meerschweinchen noch am dritten Tage nach der Infektion vor dem Tode, der bei unbehandelten Tieren nach 7 bis 10 Tagen eintrat. Bei ruhrkranken Menschen wurde durch Einspritzung von 20 ccm Serum die Schwere der Erkrankung gemildert, die Dauer der Erkrankung und der Rekonvaleszenz abgekürzt und die Zahl der Todesfälle von 11% auf 5% vermindert. Namentlich

ist bei den beiden Serumarten eine rasche Abnahme der Zahl der Stuhlgänge als Erfolg der Behandlung anzusehen.

R. Kraus und Doerr gewannen aus Dysenteriekulturen durch keimfreie Filtration junger Bouillonkulturen oder durch Extraktion junger Agarkulturen ein lösliches Toxin, welches in Mengen von 0,01—0,3 ccm für Versuchstiere, besonders Kaninchen, giftig wirkt und bei diesen eine hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung der Darmschleimhaut und Lähmungserscheinungen hervorruft. Mit diesem Toxin wurde ein antitoxisches Serum erhalten, das im Tierversuch schützende und heilende Wirkung hatte, letztere aber nur, wenn die Toxinwirkung, namentlich die Lähmungen, noch nicht zu weit gediehen waren und nur bei intravenöser Einspritzung; subkutan waren selbst große Dosen unwirksam. Beim Menschen wurde dieses im Wiener serotherapeutischen Institut hergestellte Serum mit günstigem Erfolge angewendet. Die Sterblichkeit wurde vermindert, und die klinischen Erscheinungen besserten sich rasch; namentlich wurden die Stühle seltener und nach einigen Tagen normal, die Blutausscheidung hörte rasch auf.

Ähnliche günstige Erfolge beobachteten Vaillard und Dopter mit ihrem durch Vorbehandlung von Pferden mit Dysenteriebazillen gewonnenen Serum, das angeblich antiinfektiöse und antitoxische Wirkung besitzt. Von über 500 Behandelten starben nur 2%, während sonst die Sterblichkeit 11—25% beträgt. Auch E. Schottelius gewann aus Dysenteriekulturen ein stark wirkendes lösliches Toxin, das Kaninchen in Mengen von 0,005—0,01 ccm tötete. Durch Behandlung von Pferden mit dem Toxin wurde ein Antitoxin hergestellt, das in Mengen von 0,005—0,01 ccm Kaninchen vor der sicher tödlichen Dosis des Toxins schützt. Dieses Antidysenterieserum wird in Dosen von 10 und 20 ccm von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht. Die zur Heilung notwendige Menge richtet sich nach der Schwere und dem Alter des Falles; zunächst werden 20 ccm eingespritzt. Meist tritt bereits 20 bis 30 Stunden danach Besserung der Darmerscheinungen und Abfall des Fiebers ein. Ein Serum nach Kolle und Heller wird von dem Sächsischen Serumwerk in Dosen von 10 und 20 ccm abgegeben. Das Serum wird durch Vorbehandlung von Pferden mit den Toxinen, sowie mit abgetöteten und lebenden Kulturen von Ruhrbazillen hergestellt. Das Serum hat daher antitoxische und bakterizide Wirkung.



Tuberkulose.

Nach Ruppel enthält das Serum von tuberkulinüberempfindlichen Tieren, die mit lebenden oder abgetöteten Tuberkelbazillen sowie mit löslichen oder ungelösten Tuberkelbazillenderivaten irgend welcher Art systematisch vorbehandelt sind, komplementbindende Substanzen. Vermischt man ein solches Serum mit Alttuberkulin, so wird dieses für Tiere ungiftig, das Toxin wird also neutralisiert. Ob die komplementbindende Substanz des Serums auch der Träger der antitoxischen Wirkung ist, konnte noch nicht festgestellt werden. Außerdem wurden in diesem Tuberkuloseserum auch bakteriolytische, bakteriotrope, agglutinierende und präzipitierende Stoffe nachgewiesen. Es könnte sich also auch um einen Abbau zu ungiftigen Produkten handeln. Bei tuberkulös infizierten Meerschweinchen lieferten Heilversuche mit dem Tuberkuloseserum günstige Ergebnisse. Noch günstiger waren die Erfolge im Tierversuch mit sensibilisierten Tuberkelbazillen, d. h. mit Tuberkelbazillen, die mit Tuberkuloseserum versetzt und mit den spezifischen Immunstoffen beladen sind. Unter dem Einfluß des spezifischen Serums tritt ein Zerfall der Tuberkelbazillen ein. Die sensibilisierten Tuberkelbazillen (Tuberkulose-Sero-Vakzin) werden von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht und werden bei der Behandlung der Tuberkulose vielfach verwendet (Simultanbehandlung).

Botulismus.

Van Ermengem, sowie Brieger und Kempner stellten aus den Kulturen des bei Wurstvergiftungen gefundenen B. botulinus ein Gift dar, das dem Diphtherie- und Tetanusgift an die Seite zu stellen ist. Marinesco, sowie Kempner und Pollack stellten am Nervensystem von Tieren, die mit dem Botulismustoxin vergiftet waren, eigentümliche Veränderungen fest, insbesondere Zerfall der großen Vorderhornzellen. Das Botulismustoxin wird auch durch den Magen- und Darmtraktus resorbiert; es ist eines der wenigen Toxine, die durch die Verdauungssäfte nicht weiter abgebaut werden. Kempner erhielt bei Ziegen durch Einspritzung steigender Mengen von filtrierten oder abgetöteten Bouillonkulturen des B. botulinus ein Serum, das einen 100000fachen Immunisierungswert gegenüber einer Giftmenge hatte, welche Meerschweinchen von 250 g Gewicht

innerhalb zwei Tagen sicher tötete. Dieses Serum hob nicht nur die Wirkung gleichzeitig eingebrachten Giftes auf, sondern es wirkte auch vorbeugend gegen eine spätere Vergiftung und hatte noch 24 Stunden nach der Gifteinspritzung bei bereits deutlich vorhandenen Vergiftungserscheinungen eine ausgesprochen heilende Kraft. Die Wirkung des Serums ließ sich auch mikroskopisch durch die Untersuchung des Rückenmarkes feststellen. Während die vergifteten Meerschweinchen einen Zerfall der großen Vorderhornzellen zeigten, blieben diese bei der gleichzeitigen Einspritzung von Serum und Gift, sowie bei vorausgeschickter Serumeinspritzung und nachfolgender Vergiftung vollständig intakt. Bei den Heilversuchen wurde das Serum 3—24 Stunden nach der Intoxikation eingespritzt; sämtliche Tiere blieben am Leben. Bei Kontrolltieren, welche gleichzeitig vergiftet, aber nicht mit Serum behandelt, sondern getötet wurden, sobald bei den entsprechenden Versuchstieren die Antitoxinbehandlung begann, zeigten sich die Veränderungen der Nervenzellen nach 20stündiger Einwirkung des Giftes. Bei den 20 Stunden nach der Vergiftung mit Serum behandelten Tieren waren noch vier Tage später deutliche Entartungserscheinungen nachzuweisen. Einige Wochen nach Beginn der Antitoxinbehandlung fanden sich keine veränderten Nervenzellen mehr. Serum gegen Botulismus wird vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin abgegeben.

Heufieber.

Von englischen Ärzten, besonders von Blakley, war durch Versuche festgestellt worden, daß bei manchen Personen Heufiebererscheinungen eintreten, wenn auf deren Bindehaut Pflanzenpollen gebracht werden. Nach Dunbar wird das Heufieber bei dazu Disponierten durch ein in gewissen Pflanzenpollen enthaltenes Pollentoxin hervorgerufen. Die Heufieberpatienten zeigen eine spezifische Empfindlichkeit gegenüber diesem Toxin, während Kontrollpersonen mit wenig Ausnahmen völlig unempfänglich sind. Bei Empfindlichen genügt schon das Einbringen einer Toxinmenge, die in 2—3 Roggenpollenkörnern enthalten ist, in den Konjunktivalsack, um eine mehrere Stunden anhaltende Reizung hervorzurufen. Doch scheint dieses Kunsterzeugnis in bezug auf seine Wirkung den natürlichen Pflanzenpollen nicht vollkommen zu entsprechen. Wie

festgestellt wurde, genügt die Zahl der zur Heufieberzeit in der Luft schwebenden Pollen reichlich zur Auslösung von Heufieberanfällen. Dunbar stellte durch Vorbehandlung von Pferden mit dem Pollentoxin ein Heufieberserum her, das bereits im großen Maßstabe auf seine Wirksamkeit geprüft wurde. Nach Dunbar handelt es sich bei dem Pollentoxin und Antitoxin um ein echtes Toxin und Antitoxin mit denselben Bindungsverhältnissen wie beim Diphtheriegift und anderen Toxinen. Das Antitoxin wird von der Firma Schimmel in Miltitz unter dem Namen Pollantin in den Handel gebracht. Der Wertgehalt des Antitoxins wird vor der Ausgabe an Heufieberkranke durch Austitrierung seiner neutralisierenden Wirkung dem Pollentoxin gegenüber festgestellt. Die subkutane Einspritzung des Serums ist nicht möglich, da lästige Nebenerscheinungen dabei auftreten; es wird örtlich angewendet entweder durch Einbringen eines Tropfens in den Bindehautsack oder in die Nase oder aber als pulverförmiges Präparat, Pollantinpulver, das durch Eindampfen des Serums bei 45° und Zusatz von Milchzucker gewonnen wird, als Schnupfpulver. Das Pollantin ist nicht als ein eigentliches Heilmittel wie die wirklichen antitoxischen Sera aufzufassen, durch dessen einmalige Anwendung man das Wiederauftreten des Heufiebers für immer ausschließen könnte, sondern es ist nur imstande, aufgetretene Reizerscheinungen zu lindern und zu beseitigen und bei wiederholter und rechtzeitiger vorbeugender Anwendung das Auftreten von weiteren Anfällen zu verhüten; es wird eine 6—24 Stunden, oft sogar mehrere Tage dauernde passive Immunität verliehen. Die Angaben über die Erfolge in der Praxis sind teilweise widersprechend; von verschiedenen Seiten wurden sehr günstige, von anderen vollständig verneinende Befunde mitgeteilt.

Weichardt und Wolff-Eisner halten das Heufieber für eine Überempfindlichkeitskrankheit, veranlaßt durch Zytolyse von Polleneiweiß, wobei die Heufiebergifte aus ihren Kuppelungen in Freiheit gesetzt werden. Schittenhelm und Weichardt nennen deshalb das Heufieber Cunjunctivitis und Rhinitis anaphylactica und reihen es unter die zellulären Anaphylaxien ein. Nach diesen Autoren geht die parenterale Verdauung bei diesen Überempfindlichkeitskrankheiten in den Zellen vor sich, die sich in bezug auf ihre verdauenden Eigenschaften wesentlich anders ver-

halten als die physiologisch eingestellten Zellen normaler Menschen. Viele Personen, die anfangs das Pollantin sehr gut vertragen, werden später intolerant, so daß selbst durch kleine Dosen das Leiden verschlechtert wird. Wahrscheinlich ist diese Wirkung bedingt durch den Eintritt einer Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) gegen das fremdartige Tiereiweiß. Das Pollantin würde sich daher nur für leichte und mittelschwere Fälle eignen. Die damit beobachteten lindernden Wirkungen würden auf dem Abbau zu ungiftigen Verbindungen beruhen. Damit wäre auch erklärt, daß solche Sera häufig versagen, da eben dieser Abbau nicht zu übersehen und vorher zu bestimmen ist und unter Umständen auch zu giftigeren Produkten führen kann.

Nach Weichardt finden sich in dem Blutserum von unvorbehandelten Pflanzenfressern zur Zeit der Gramineenblüte Schutzstoffe gegen Heufieberendotoxine, die nach Konzentrierung des Serums bei leichten und mittelschweren Fällen prophylaktisch günstig wirken. Ein derartiges Serum kommt als Graminol von der Firma Ruete-Enoch in den Handel und hat sich wiederholt als erfolgreich gezeigt.

Während die antitoxischen Sera im Tierversuch und beim Menschen deutliche oder wenigstens stets nachweisbare Heilwirkung zeigen, ist die Heilwirkung der durch Vorbehandlung der Tiere mit Bakterien gewonnenen antibakteriellen Sera sehr unsicher. Die meisten dieser Sera enthalten entweder Bakteriolysine oder Bakteriotropine (Opsonine), und wir unterscheiden demnach bakteriolytische und bakteriotrope Sera. Oft sind aber neben diesen beiden Schutzstoffen auch Agglutinine, ferner Antitoxine gegen Bakterientoxine und -endotoxine in den Seren enthalten (Sérum mixte). Bei verschiedenen Serumarten sind wir aber über die Art ihrer Wirkung überhaupt noch nicht vollkommen unterrichtet trotz des Nachweises des einen und des anderen dieser Stoffe in ihnen. Kolle bezeichnet daher diese nicht vorwiegend antitoxischen Sera als antiinfektiöse Serumpräparate. Diese Bezeichnung bringt zum Ausdruck, daß sich ihre Wirkung gegen die lebenden Infektionsstoffe richtet und läßt es offen, wie diese Wirkung im einzelnen zustande kommt.

Zu den bakteriolytischen Serumarten gehört das Cholera- und Typhusserum, zu den bakteriotropen besonders das Streptokokken-, Pneumokokken- und Meningokokkenserum. Für die therapeutische Wirksamkeit der bakteriolytischen Sera sind beide Komponenten, der Ambozeptor und das Komplement, notwendig. Da aber jedes längere Zeit aufbewahrte Immunserum von dem labilen Komplement wenig oder gar nichts mehr enthält, muß der Körper selbst das nötige Komplement liefern, doch sind die Komplemente bei schweren Krankheiten oft stark vermindert; außerdem komplettiert das Komplement des Menschen nicht immer den vom Pferde gewonnenen Ambozeptor. Die Wirkung der bakteriolytischen Sera ist daher meist unzuverlässig.

Von verschiedenen Seiten wurde versucht, auch bei Cholera und Typhus ein lösliches Toxin und damit ein antitoxisches Serum herzustellen. Nach R. Kraus können diese Bazillen auch lösliches Gift sezernieren (Ektotoxine), wie die Diphtherie- und Tetanusbazillen. Gegen diese löslichen Toxine läßt sich ein Antitoxin herstellen, welches auch gegen die Endotoxine wirksam ist, weshalb nach R. Kraus ein Unterschied zwischen Endo- und Ektotoxinen und damit zwischen diesen Antitoxinen und den „echten“ Antitoxinen (Diphtherie u. a.) nicht besteht. Allerdings haben die bis jetzt hergestellten Antitoxine bei Cholera und Typhus noch keine hohen Grade. Da unsere Kenntnisse über Toxine noch sehr gering sind und die Art ihrer Wirkung bis jetzt nur bei zwei wohlcharakterisierten Toxinen, dem Diphtherie- und Tetanusgift, genauer festgestellt ist, so dürfte die Entscheidung oft schwer fallen, ob es sich um ein lösliches Toxin oder um ein aus den Bazillen ausgelaugtes Endotoxin handelt. Für die Praxis kommt vor allem in Betracht, ob ein antitoxisches Serum, gleichviel wie es hergestellt ist, therapeutische Wirkung hat. In neuerer Zeit gewinnt die Anschauung, daß viele der klinisch günstigen Wirkungen derartiger Sera unspezifische sind, mehr an Boden. Über ganz ähnliche Besserungen des Allgemeinbefindens bei den verschiedensten Infektionskrankheiten ist bei richtig dosierter „Proteinkörpertherapie“ (s. S. 126) berichtet.

Bei folgenden Infektionen hat die Serumtherapie mit derartigen Seren bisher eine gewisse praktische Anwendung gefunden:

Pest.

Für die Serumbehandlung der Pest kommen zwei Arten von Serum in Betracht, das vom Institut Pasteur sowie vom Schweizerischen Impfinstitut, welche durch Vorbehandlung von Pferden mit Pestbazillen und ihren Produkten gewonnen sind, und das von Lustig und Galeotti durch Benutzung der Nukleoproteine hergestellte. Die erstere Art soll bakterizid und antitoxisch, das letztere nur antitoxisch wirken.

Im Tierversuch zeigen das Pariser und Schweizerische Serum heilende Wirkung; 0,5 ccm sind imstande, die Tiere noch 16 bis 20 Stunden nach der Infektion zu retten. Auch bei anderen Tieren ließ sich ein Heilerfolg des Pariser Serums feststellen. Eingehende Versuche mit dem Pariser Serum wurden von Kolle und Martini, sowie von R. Pfeiffer an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt. Es war wohl ein gewisser Einfluß des Serums auf den Krankheitsverlauf zu beobachten, aber die Heilwirkung war gering und unsicher. Je weniger virulent die zur Infektion benutzte Kultur war, um so stärker trat die Wirksamkeit zutage, die sich weniger in Heilwirkung bei den bereits erkrankten Geweben unter Abtötung der Bakterien durch bakterizide Einflüsse, als in Schutzwirkung auf die nicht infizierten Gewebe äußerte. Eine Wirkung auf den Krankheitsverlauf war nur festzustellen bei sofortiger oder kurze Zeit der Infektion folgender Serumeinverleibung, also noch während der Inkubationszeit, dagegen gelang es niemals, ein Tier, das ausgesprochene schwere Krankheitserscheinungen zeigte, durch das Serum am Leben zu erhalten.

Diesen ungünstigen Beobachtungen am Tiere entsprechen leider auch die Erfahrungen beim Menschen. Auch hier ist eine Beeinflussung des Krankheitsbildes nur bei leichteren Fällen festzustellen, bei allen schwereren versagt das Serum vollständig, bei sehr großen Gaben ist lediglich eine Lebensverlängerung um einige Tage zu beobachten. Von verschiedenen Seiten wurde zwar statistisch eine Herabdrückung der Sterblichkeitsziffer durch die Serumbehandlung festgestellt. So soll nach Yersin bei der indischen Epidemie die Sterblichkeit bei den Behandelten 49%, bei den Nichtbehandelten 80% betragen haben, doch scheint die Auswahl der Fälle dabei eine Rolle zu spielen, da viele leichte Fälle behandelt wurden. Ein sicheres Urteil ließe sich nur durch die

sogenannte Alternativmethode ermöglichen, also dadurch, daß man von den Eingelieferten ohne Auswahl Nr. 1 ohne Serum, Nr. 2 mit Serum behandelt. Das bei der indischen Epidemie in den Jahren 1897—99 verwendete Pariser Serum war allerdings auch noch schwach und wurde sicher in viel zu kleinen Mengen angewendet. Später wurde ein stärker wirksames Serum (Titer $^1/_{50}$) ausgegeben, das bei den Epidemien in Oporto, Kapstadt, Neapel u. a. verwendet wurde. Calmette und Salimbeni hatten mit diesem Serum in Oporto günstigere Ergebnisse; von 172 Behandelten starben nur 21 = 14,78%, während zu gleicher Zeit in der Stadt von 72 nicht behandelten Kranken 46 = 63,72% starben. Da die Epidemie in Oporto im Verhältnis zu der indischen leicht war, so scheint das Serum in solchen Fällen nicht ohne Einfluß zu sein. Von Bedeutung ist nach Calmette und Salimbeni möglichst frühzeitige Behandlung, und zwar Einspritzung von 20 ccm Serum intravenös, gefolgt von zwei subkutanen Einspritzungen zu je 40 ccm; Wiederholung der letzteren innerhalb der ersten 24 Stunden. In sehr schweren Fällen wurden intravenöse und nachher subkutane Einspritzungen von je 40—80 ccm gemacht; bei einem geretteten Fall wurden innerhalb sechs Tagen 320 ccm eingespritzt. Die Wirkung des Serums bestand namentlich im Absinken des Fiebers und Besserung des Allgemeinbefindens.

Das Serum von Lustig wurde früher in Bombay viel verwendet. Es wird in Mengen von 60—80—100 ccm unter die Haut gespritzt; nach 24 Stunden wird die Einspritzung wiederholt; zu einer vollständigen Kur hat man 150—300 ccm nötig. Nach Choksy übt das Serum einen zweifellos günstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit aus, aber im allgemeinen auch nur bei den leichten und mittelschweren Fällen, dagegen ist es bei allen Formen, welche überall eine überaus hohe Sterblichkeit aufweisen, wie bei Pestpneumonie und den septischen Fällen, ohne Erfolg. Bei der Alternativmethode betrug die Sterblichkeit bei den mit Serum Behandelten 67,97%, bei den ohne Serum Behandelten 79,54%; die Sterblichkeitsziffer der mit Serum Behandelten ist also fast gleich. Die Menge des eingespritzten Lustigschen Serums wurde übrigens immer mehr erhöht; im Jahre 1901 betrug nach Hahn die Einzeldosis selten unter 100 ccm, und die Gesamtdosis, die auf den einzelnen Kranken entfiel, schwankte zwischen 500 und

1500 ccm. Es dürfte für ein Institut schwer fallen, die für eine Massenbehandlung nötigen Serummengen herzustellen.

Von Choksy wurde in Bombay nur noch das Yersinsche Serum vom Institut Pasteur in sehr großen Dosen verwendet; er beginnt mit einer Einspritzung von 100 ccm und läßt dieser nach 6—8 Stunden eine weitere von 100 ccm folgen, wenn nötig noch eine dritte von 100 ccm nach derselben Zeit. In den beiden nächsten Tagen werden je 20—50 ccm morgens eingespritzt, so daß erwachsene Kranke bis zu 590 ccm (!) erhalten. Trotz dieser sehr großen Serumdosen waren die Erfolge nicht günstig. Die Statistik nach der Alternativmethode ergab eine Sterblichkeit bei den mit Serum Behandelten von 72,5%, bei den Nichtbehandelten von 82,3%, also nur einen Unterschied von 9,8%. Klinisch ließ sich meist eine rasche Herabsetzung der Temperatur und eine Besserung der subjektiven Symptome feststellen. Je früher die Behandlung eintrat, um so eher war ein Erfolg zu beobachten, wie dies auch beim Tierversuch festzustellen ist. Daher waren die Ergebnisse in der Privatpraxis bei besseren Patienten, wo die Behandlung früh eintritt, viel günstiger als im Krankenhause, wo die Patienten zu spät zur Behandlung kamen. So war die Sterblichkeit bei den 222 im Pestspital mit Serum Behandelten 62,1%, bei 106 Privatpatienten nur 43,3%. Bei den am ersten Krankheitstage mit Serum Behandelten betrug die Sterblichkeit 38,2%, am zweiten 56,7, am dritten 58,2, am vierten 50,8, am fünften 62,9, am sechsten 60,0 und am siebenten 75,0%. Choksy, der wohl die größte praktische Erfahrung über das Pestserum besitzt, empfiehlt trotz der wenig günstigen Erfolge das Pestserum, da es sicher unschädlich und das einzige, einigermaßen wirksame Mittel ist, das sich besonders für die Privatpraxis eignet. Bei genügender Dosis wird das Leben der Kranken verlängert und manchmal auch gerettet. Nach den Erfahrungen von Cruz in Brasilien sind die Erfolge bei intravenöser Einspritzung großer Dosen des Serums besser.

Die ungenügende Wirkung des Pestserums ist nach allgemeinem Urteil dadurch bedingt, daß es keine oder nur geringe antitoxische, sondern nur antiinfektiöse Eigenschaften hat, während bei dem klinischen Bilde der Pest die Intoxikation, wahrscheinlich durch Endotoxine hervorgerufen, die Hauptrolle spielt. Nach Terni wird

dieses Pesttoxin von den Bazillen im Lymphsystem, besonders in den Drüsen gebildet; ein wirksames Serum soll daher antibakteriell und antitoxisch sein. Das Yersinsche Serum und das von Lustig durch Einspritzung von Bakterienproteinen hergestellte Serum ist nach Terni nur bakterizid und überhaupt nur wenig wirksam. Die geringe Wirkung zeigt sich in einer Anregung der Phagozytose, es wird dadurch nur eine Lebensverlängerung, aber keine Heilung erzielt. Terni immunisiert Tiere statt mit künstlicher Kultur mit Peritonealexsudat pestinfizierter Meerschweinchen oder Saft von Bubonen, und zwar benutzt er nicht die diesen Stoffen gegenüber wenig widerstandsfähigen Pferde, sondern Maultiere und Ochsen. Das so gewonnene „polyvalente" Serum hat angeblich antibakterielle und antitoxische Eigenschaften, die sich besonders äußern gegen die in den primären Bubonen vorhandenen Pesttoxine. Dieses Serum wurde in Brasilien und in Indien angewendet, doch waren die Ergebnisse gleichfalls nicht günstig. In Brasilien betrug die Sterblichkeit bei acht mit Ternischem Serum Behandelten 37,5%, bei 20 mit Yersinschem Behandelten 40%.

Die Wirkung des Pestserums beruht nach Versuchen von Kolle an Ratten zum Teil auf Bakteriolysinen, daneben aber auch auf Einwirkung der Leukozyten (Bakteriotropine). Nach Markl werden virulente Bazillen unter der Einwirkung des Serums von den Leukozyten aufgenommen, schwach virulente und avirulente dagegen ohne Beteiligung der Leukozyten vom Serum aufgelöst. Ausschlaggebend ist der Grad der Immunität bzw. das Verhältnis zwischen dem Immunitätsgrade und der Virulenz der angewandten Kulturen. Bei hohem Immunitätsgrad kommt es vorwiegend zur Bakteriolyse, bei niedrigem mehr zur Phagozytose. Eine bakterizide Wirkung des Pestserums in vitro nach der Methode von Neisser und Wechsberg konnte von Kolle und Hetsch niemals festgestellt werden, weshalb das Serum nach Kolle nicht als ein rein bakterizides, sondern als antiinfektiöses zu bezeichnen ist.

Streptokokkenserum.

Wie die Versuche an Kaninchen zeigten, bilden die Streptokokken im Tierkörper spezifische Schutzstoffe. Marmorek stellte zuerst 1895 durch Einverleibung von Streptokokkenkulturen, die

durch Tierpassagen hochvirulent gemacht waren, ein Serum her, von dem 0,2 ccm Kaninchen gegen die zehnfache tödliche Dosis schützten. Um ein bereits krankes Tier zu heilen, waren aber größere Mengen notwendig (1—5 ccm), doch trat die Heilwirkung nur ein, wenn die Serumeinspritzung nicht länger als einige Stunden nach der Infektion vorgenommen wurde. Marmorek war von der Ansicht ausgegangen, daß alle Streptokokkenarten, die bei den menschlichen Infektionen beobachtet werden, nur Varietäten einer einzigen Art darstellen, und daß das Serum, welches mittels einer Varietät erzielt wird, auch die anderen Varietäten beeinflussen muß. Ferner nahm Marmorek an, daß die Virulenzerhöhung seiner Kultur, die er auf dem Wege von Kaninchenpassagen erhielt, auch gegenüber dem Menschen bestehen bleibt. Demgegenüber zeigten aber Denys, van de Velde und Tavel, daß das Serum eines Tieres, das mittels einer bestimmten Streptokokkenart immunisiert worden ist, meistens nur gegenüber dem homologen Stamm wirkt, und daß heterologe Arten durch dasselbe Serum wenig oder gar nicht beeinflußt werden. Denys immunisierte daher Tiere mit verschiedenen Streptokokkenstämmen und erhielt auf diese Weise ein multipartiales, gegen mehrere Stämme wirksames Serum; dieses lieferte experimentell und klinisch angeblich bessere Ergebnisse. Tavel verwendet viele Stämme von Streptokokken, die unmittelbar vom Menschen von schweren Infektionen stammen, weil mit den durch Tierpassagen tierpathogen gewordenen Stämmen kein Serum gewonnen werden kann, das gegenüber der Streptokokkeninfektion des Menschen wirksam ist. Das Serum zeigt im Reagenzglase bakterizide und agglutinierende Wirkung. Kaninchen werden durch vorherige Serumeinspritzung geschützt, durch wiederholte Serumgaben kann die schon ausgebrochene Infektion zum Stillstand gebracht werden. Das Tavelsche Serum wird vom Schweizerischen Impfinstitut und dem Sächsischen Serumwerk in Dosen zu 10 und 20 ccm in den Handel gebracht und wurde bei den verschiedensten akuten und chronischen Streptokokkeninfektionen, wie Puerperalfieber, Erysipel, Scharlachkomplikationen, Phlegmonen, Pyämie, mit teilweise deutlichem Erfolg angewandt. Von dem Serum werden zunächst 2—3 Dosen zu je 10 ccm auf einmal und dann jeden nächsten Tag je eine Dosis eingespritzt, bis der Zustand sich deutlich gebessert hat. Bei subakuten und chronischen Fällen genügt meist alle zwei Tage je eine

Dosis. Mißerfolge des Serums erklären sich nach Tavel dadurch, daß vorgeschrittenere Fälle nicht mehr die nötigen Komplemente für die Ambozeptoren des Serums besitzen.

Marmorek sowie Aronson vertreten demgegenüber die Ansicht, daß die verschiedenen beim Menschen und bei Tieren gewonnenen Streptokokkenarten identisch sind. Insbesondere geht dies nach Aronson daraus hervor, daß alle möglichen Streptokokkenstämme durch ein hochwertiges Serum agglutiniert werden, auch die Streptokokken der Pferdedruse, des Gelenkrheumatismus und des Scharlachs. Ebenso schützte ein von Pferden mit Streptokokkenkulturen von Scharlachkranken hergestelltes Serum auch gegen zahlreiche andere bei den verschiedensten Krankheiten gefundenen Streptokokkenarten. Auch Simon beobachtete bei dem mit einem Passagestamm gewonnenen (monogenen) Serum Schutzwirkung nur gegen den eigenen Stamm, solange es noch nicht hochwertig ist; es wird aber „multivalent“, wenn die Immunisierung hochgetrieben wird und wirkt unter Umständen im Tierversuch auch auf menschenpathogene Streptokokken. Für die Herstellung eines Heilserums hält daher Aronson die Verwendung verschiedener Kulturstämme für weniger wichtig, als eine möglichst hohe Anhäufung von Antikörpern; er verwendet daher zur Immunisierung der Pferde Streptokokkenkulturen, die durch Tierpassagen hochvirulent gemacht wurden, daneben aber auch Streptokokken, die unmittelbar von schweren Affektionen des Menschen ohne Tierpassagen gezüchtet wurden. Die erste Quote des Serums kann im Tierversuch quantitativ bestimmt werden, die zweite dagegen nicht. Es werden aber auch unmittelbar vom Menschen stammende Kulturen benutzt, die gleichzeitig (auch ohne Tierpassage) für Tiere virulent sind, so daß auch diese Quote im Tierversuch geprüft werden kann. Die Wirksamkeit des Serums wird an Mäusen geprüft, denen absteigende Mengen Serum subkutan und 24 Stunden darauf die 10—100fache sicher tödliche Kulturmenge eingespritzt wird. Das bis jetzt dargestellte Serum wirkt bereits in einer Menge von 0,0004 bis 0,0005 ccm. Da man ein Serum, von dem 0,01 ccm Mäuse vor der 10—100fachen tödlichen Minimaldosis von virulenten Streptokokken schützt, als einfach normal bezeichnet, so wäre das bis jetzt dargestellte Serum 20—25fach normal. Das Serum besitzt auch heilende Eigenschaft; bei einer Infektion mit der 10fachen töd-

lichen Dosis konnten Tiere noch nach 6 Stunden mit der 20fachen, nach 24 Stunden (12—20 Stunden vor dem Tode der Kontrolltiere) mit der 100fachen Immunisierungsdosis gerettet werden. Das Serum wird im Institut für experimentelle Therapie staatlich geprüft und von der Chemischen Fabrik auf Aktien vorm. Schering in den Handel gebracht. Da nach verschiedenen Untersuchungen beim Scharlach die Streptokokken im Krankheitsbilde eine wichtige Rolle spielen, so wurde das Streptokokkenserum bei Scharlachkranken verwandt; Baginsky beobachtete bei dem Aronsonschen Serum ermutigende Erfolge. Ferner wurde das Serum bei Puerperalsepsis im Beginn der Erkrankung, wenn der Prozeß noch auf das Endometrium beschränkt ist, und bei Anwendung von großen Dosen (mindestens 100 ccm) mit Erfolg gespritzt, außerdem bei Erysipel, Streptokokkeninfektion bei Lungentuberkulose u. a.

Ganz ähnlich wurde von Ruppel ein Serum gewonnen durch Immunisierung von Pferden mit Mischungen avirulenter Originalstämme vom Menschen und virulenter Passagestämme zugleich. Dieses Serum enthält zweierlei Anteile, von denen der eine den avirulenten, der andere den tierpathogenen Stämmen entspricht; dieser kann durch den Tierversuch ermittelt werden. In den Höchster Farbwerken wird ein Serum hergestellt durch Vorbehandlung von Pferden mit von vornherein hochvirulenten menschlichen Originalstämmen, die von möglichst verschiedenen Streptokokkeninfektionen des Menschen gewonnen sind, und deren Virulenz durch Züchtung auf defibriniertem Menschenblut unter Vermeidung jedes anderen künstlichen Nährbodens und ohne Tierpassage dauernd sich unverändert hält. Dieses Serum enthält also neben dem den Passagekulturen entsprechenden Anteil auch gegen die virulenten menschlichen Originalstämme Schutzstoffe, deren Menge durch den Tierversuch genau bewertet werden kann. Das Höchster Serum enthält 20—40 I.-E. in 1 ccm, d. h. $^1/_{2000}$—$^1/_{4000}$ ccm ist imstande, eine Maus vor der Infektion mit der 10—100fachen tödlichen Dosis virulenter Kulturen zu schützen. Die Menge des einzuspritzenden Serums richtet sich nach der Schwere des Falles und nach dem Alter des Patienten. Meist genügt die Einspritzung der einfachen Heildosis, in sehr schweren Fällen die doppelte Heildosis. Die Indikationen sind dieselben wie bei den anderen Streptokokkenseren; bis jetzt sind besonders bei beginnender Sepsis gün-

stige Erfolge beobachtet worden; vor der Anwendung des Serums bei Endokarditis, Perikarditis und Pleuritis ist zu warnen.

Da bei Scharlach und Gelenkrheumatismus die Streptokokken eine wichtige Rolle spielen, wurden alle diese Streptokokkensera auch bei diesen Krankheiten teilweise mit Erfolg angewendet. Außerdem wurden aber auch spezifische Sera hergestellt. Bei dem Scharlachserum von Moser wird eine Gemenge von verschiedenen Original-Streptokokkenkulturen zur Immunisierung verwendet, die durch unmittelbare Züchtung aus dem Blute von Scharlachkranken erhalten werden; es handelt sich um ein multipartiales Serum, jede Virulenzsteigerung der Kulturen durch Tierpassagen wurde unterlassen, um die dadurch bedingten biologischen Veränderungen hintanzuhalten. Mit dem Moserschen Scharlachstreptokokkenserum wurde bei scharlachkranken Kindern von einigen Seiten ein günstiger Einfluß auf den Verlauf beobachtet, allerdings in sehr großen Dosen (100—150 ccm), doch sind die Ergebnisse sehr unsicher.

Von Menzer wurde ein Serum durch Vorbehandlung von Pferden mit möglichst vielen Stämmen Streptokokken hergestellt, die unmittelbar aus dem Menschen von den verschiedensten Krankheitsformen isoliert sind; auch Menzer vermeidet absichtlich Tierpassagen und benutzt aus den Originalkulturen hergestellte Massenkulturen. Das von der Firma Merck in den Handel gebrachte Serum wird bei akutem und namentlich bei chronischem Gelenkrheumatismus, sowie bei den verschiedensten Streptokokkeninfektionen verwendet. Das Serum wird vor Abgabe am Krankenbett geprüft.

Demnach kommen drei verschiedene Arten von Streptokokkenserum zur Verwendung, die aber alle mit verschiedenen Stämmen gewonnen werden, also multipartial sind:

1. mit möglichst vielen, unmittelbar vom Menschen stammenden Originalstämmen ohne Tierpassage, nach Tavel, Moser und Menzer (kann am Tier nicht geprüft werden),
2. mit tiervirulenten Passagestämmen, nach Marmorek,
3. sowohl mit tiervirulenten Passagestämmen als mit virulenten, vom Menschen stammenden Originalstämmen, nach Aronson, Meyer-Ruppel.

Eine Entscheidung, welches dieser Verfahren das therapeutisch wirksamste Serum liefert, ist nur nach längerer und möglichst viel-

seitiger Beobachtung am Krankenbett möglich. Nach den seitherigen Erfahrungen ist die Anwendung des Serums bei akuten wie bei chronischen Streptokokkenerkrankungen zu empfehlen, wenn auch die Ansichten über den wirklichen Erfolg noch geteilt sind und dieser vielfach bestritten wird.

Die Wirkung des Streptokokkenserums im Tierversuch beruht auf seinem Gehalt an Immunkörpern, über die aber nichts Sicheres bekannt ist, hauptsächlich handelt es sich um bakteriotrope Substanzen, welche die Phagozytose erleichtern.

Pneumokokkenserum.

Schon A. Fraenkel hatte die Beobachtung gemacht, daß Kaninchen, welche eine schwache Dosis einer Pneumokokkenkultur überstanden hatten, gegen eine tödliche Dosis immun wurden. Eingehende Versuche einer Serumtherapie gegen Pneumokokkeninfektion wurden von G. und F. Klemperer 1891 gemacht. Durch Immunisierung von Kaninchen gegen Pneumokokken erhielten sie ein Serum, welches Tiere selbst 24 Stunden nach der Infektion zu einer Zeit, in der bereits Pneumokokken im Blute kreisten, noch heilte. Beim Menschen bewirkte dieses Serum in Mengen von 4—6 ccm Temperaturabfall; bei zwei Kranken kam es zu rascher Heilung.

Bei dem von Roemer hergestellten und von Merck und den Höchster Farbwerken in den Handel gebrachten Serum werden verschiedenartige Tiere (Pferde, Rinder, Schafe) immunisiert mit zahlreichen unmittelbar vom Menschen gezüchteten Pneumokokken, um ein Serum zu bekommen, das gegen möglichst viele Pneumokokkenstämme wirksam ist; es handelt sich also um ein polyvalentes Serum. Zur Herstellung des Serums werden hochvirulente Stämme verwendet; das Serum wird vor der Abgabe auf seinen Wirkungswert im Tierversuch geprüft. Bei Pneumonie wird das Serum in Dosen von 200—400 ccm angewendet. Auffallend ist die nach der Einspritzung eintretende Hyperleukozytose, doch läßt sich bei dem wechselnden Verlauf der Pneumonie nur schwer ein sicheres Urteil über die Wirksamkeit abgeben. In frühzeitig behandelten Fällen wurde eine Abkürzung des Krankheitsverlaufes und eine Milderung der Erscheinungen beobachtet; jedenfalls hat sich aber das Serum als unschädlich erwiesen. Die Art der Wirkung des Pneumokokkenserums ist nach Neufeld und R. Schneider eine bakterio-

trope. Der Gehalt an Immunstoffen ist bei den bis jetzt hergestellten Seren noch verhältnismäßig gering, so daß wegen der starken Verdünnung derselben im Körper der Therapie mit Pneumokokkenserum immer noch bescheidene Grenzen gesetzt sind. Um eine Anhäufung der wirksamen Antikörper in der notwendigen Konzentration im Blute und in den Körpersäften zu erreichen, empfiehlt sich am meisten die intravenöse oder die wiederholte subkutane Verabreichung möglichst großer Serummengen. Ein Pneumokokkenserum nach Neufeld-Haendel wird von dem Sächsischen Serumwerk in den Handel gebracht.

Meningokokkenserum.

Die Herstellung eines wirksamen Serums gegen die Erreger der Genickstarre, die Meningokokken, und noch mehr eine Wertbestimmung eines solchen Serums ist deshalb sehr schwierig, weil diese Kokken für Versuchstiere wenig pathogen sind. Doch gelingt es unter Umständen, eine solche Pathogenität für Mäuse zu erreichen, daß eine Prüfung der Wirksamkeit im Tierversuch möglich ist. Das Serum der Firma Merck nach Jochmann wird durch Immunisieren von Pferden mit einer möglichst großen Anzahl verschiedener, aus Lumbalflüssigkeit frisch gezüchteter Stämme gewonnen; dieses polyvalente und multipartiale Serum hat hohen Agglutinationswert. Die vorbeugende Einspritzung von 0,5 ccm schützt Mäuse vor der gleichzeitigen oder tags darauf folgenden intraperitonealen Einverleibung der 4—6fachen Kokkendosis. Auch bei der Behandlung des Menschen wurde, abgesehen von den vorgeschrittenen Fällen im Stadium hydrocephalicum, vielfach eine günstige Beeinflussung beobachtet; die Sterblichkeit der Behandelten betrug 27%, der Nichtbehandelten 53%. Die Einspritzung erfolgt womöglich intralumbal mit größeren Dosen (20—30 ccm) nach vorherigem Ablassen von 20—50 ccm Lumbalflüssigkeit.

Das von Ruppel in den Höchster Farbwerken hergestellte Serum wird gewonnen durch Immunisierung von Pferden mit hochvirulenten, in flüssigen Nährböden gezüchteten Kulturen. Die Wertbestimmung erfolgt an Mäusen; 0,01 ccm schützt Mäuse gegen die 100fache tödliche Menge, 2,5 ccm hat bei infizierten Meerschweinchen und 5 ccm bei Kaninchen heilende Wirkung. Das Serum agglutiniert alle echten Meningokokken bei 1:1000 bis 1:2000, doch kann daraus ein Schluß für die Beurteilung des Serums als Heil-

mittel nicht gezogen werden. Das Serum wird in flüssiger und fester Form in den Handel gebracht.

Das vom Schweizer Seruminstitut und dem Sächsischen Serumwerk hergestellte Serum stammt von Pferden, die mit einer Anzahl von verschiedenen Stämmen und mit Bakterienextrakten immunisiert sind; es ist also ein multipartiales Serum. Die Wertbestimmung erfolgt mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion, als Antigen können sowohl die formerhaltenen Meningokokken als auch Extrakte (Autolysate) aus denselben benutzt werden. Ferner erfolgt die Wertbestimmung mittels des Neufeldschen Tropinversuches. Zu verschiedenen Verdünnungen des zu untersuchenden Serums wird eine Meningokokkenaufschwemmung gesetzt und dazu eine Leukozytenaufschwemmung. Die Leukozytenaufschwemmung gewinnt man aus der Peritonealhöhle eines Meerschweinchens, dem 18 Stunden vorher eine Messerspitze Aleuronat eingespritzt worden war. Nachdem Serum, Meningokokken und Leukozyten eine Stunde bei 37° aufeinander eingewirkt haben, werden Präparate angefertigt und die Phagozytose festgestellt.

Nach den seitherigen Erfahrungen besitzen alle Meningokokkensera eine gewisse Wirkung bei frühzeitiger intralumbaler Einspritzung. Nach einer Statistik von Flexner betrug die Gesamtsterblichkeit bei Behandelten 31,4%, bei den in den ersten drei Tagen Behandelten 25,3%, bei den zwischen dem vierten und siebenten Tage Injizierten 27,8% und bei den nach dem siebenten Tage Behandelten 42,1%. Wenn die Krankheit in das subakute oder chronische Stadium eingetreten ist, hat die Behandlung keine Aussicht mehr auf Erfolg. Die jedesmalige Dosis soll bei Kindern der ersten beiden Lebensjahre nicht unter 5, bei älteren Kindern und Erwachsenen nicht unter 10 ccm, womöglich 30—40 ccm betragen. Dabei ist vorher etwas mehr Lumbalflüssigkeit abzulassen, als die Menge des nachher einzuspritzenden Serums beträgt. Die Einspritzungen müssen, auch bei eintretender Besserung, mehrere Tage lang fortgesetzt werden, da die an die einzelne Einspritzung sich anschließende Besserung oft nur vorübergehend ist, jedoch ist bei der intralumbalen Injektion nach großem Zeitabstand Vorsicht geboten, wegen eines dadurch auslösbaren anaphylaktischen Anfalls. Es sind deshalb die gegen diesen zu beobachtenden Vorsichtsmaßregeln zu berücksichtigen (s. S. 94 bei Diphtherie).

Rinderpest.

Kolle und Turner gewannen, wie früher (S. 163) erwähnt, bei Rindern durch Einspritzung allmählich steigender Dosen von virulentem Rinderpestblut (bis zu vier Liter) ein hochwirksames Serum, welches, gleichzeitig mit Rinderpestblut injiziert, einen lange dauernden Impfschutz verleiht (Simultanmethode). Dieses Serum hat auch deutliche Heilwirkung, wenn es in Dosen von 40—50 ccm eingespritzt wird. Von 3318 mit Serum behandelten Tieren starben 455 = 13,9%, während sonst die Sterblichkeit bei Rinderpest 85%, meist 90—95% beträgt. Eine große Anzahl dieser Tiere war bereits vor der Einspritzung sichtlich krank. Auch hierbei zeigte sich, daß der Erfolg der Serumbehandlung steigt und fällt, je nachdem dieselbe früh oder spät nach dem Anfang der Krankheit begonnen wird. Die Heilung kann nur dann mit einiger Sicherheit erwartet werden, wenn das Serum innerhalb der ersten drei Tage nach Beginn des Fiebers den kranken Tieren eingespritzt wird. Die Wirkung des Serums ist eine antiinfektiöse, sicher keine antitoxische. Die Rinderpest stellt somit ein bemerkenswertes Beispiel dar, daß auch mit einem antiinfektiösen Serum unter Umständen ähnliche Heilerfolge zu erzielen sind wie mit antitoxischen Serumarten.

* * *

Von Deutschmann wird ein Serum durch Verfütterung von Hefe an Tiere gewonnen; es sollen dabei Stoffe in das Serum übergehen, die die Zellen des Körpers im Kampf gegen die Infektionserreger unterstützen; es stellt also kein spezifisches Serum, sondern nur ein Hilfsmittel für den erkrankten Organismus dar, das daher bei den verschiedensten Erkrankungen, hauptsächlich Infektionskrankheiten, ferner akuten und chronischen Entzündungsvorgängen im Auge, angewendet werden kann. Nach Neisser und Guerrini verstärkt das Serum die Phagozytose, z. B. von Staphylokokken, obwohl es die Staphylokokken nicht opsoniert; das Serum wird daher zu den Leukostimulantien gerechnet.

Zur Behandlung des Morbus Basedowii wird nach Moebius ein Serum von Hammeln verwendet, denen man etwa 6 Wochen vor dem ersten Aderlaß die Schilddrüse entfernt hat (Antithyreoidin-Moebius). Der von Moebius angeregten Verwendung des Serums gegen Morbus Basedowii ging die Erwägung voraus, daß die Basedowsche Krankheit auf einer Vergiftung durch Stoffe beruhe, die infolge vermehrter Sekretion der Schilddrüse im Übermaß entstehen und die gebunden werden können durch Schutzstoffe, welche der der Schilddrüse beraubte Tierkörper zu bilden vermag.

V. Chemotherapie.

Bei der Serumtherapie wurden spezifische Antikörper verwendet, die eine schädigende Wirkung nur gegen die Bakterien und deren giftige Produkte besitzen, auf den Körper selbst aber keinen schädigenden Einfluß ausüben. Ehrlich suchte nach chemischen Stoffen, welche in möglichst vollkommener Weise eine ähnliche Wirkung haben. Diese Stoffe müssen zu den Parasiten eine ganz besondere Affinität besitzen: sie müssen parasitotrop sein; hingegen dürfen sie möglichst wenig Neigung haben, sich mit den Körperzellen zu verankern, sie dürfen nicht organotrop sein. Diese Forderungen erfüllen manche Stoffe bei der einen Tierart, bei einer anderen nicht; Arsazetin z. B., die Azetylverbindung des Atoxyls, vernichtete bei Versuchstieren die Parasiten vollständig, beim Menschen versagte sie jedoch. Ist man im Besitze eines chemotherapeutischen Mittels, so sind bei dessen Anwendung die beim Studium der Immunitätsvorgänge gewonnenen Lehren zu berücksichtigen. Werden viel Parasiten abgetötet und kommen zum Zerfall, so kann eine Vergiftung des Körpers eintreten. Wird nur ein Teil derselben vernichtet, so wird Antikörperbildung ausgelöst. Es sind dann parasitenabtötende Antikörper im Serum nachweisbar, welche die Gesundung herbeiführen. Immerhin ist das Ideal der Chemotherapie die Sterilisatio magna (Ehrlich), d. h. die Vernichtung aller Krankheitserreger durch Verwendung einer einzigen großen Dosis des chemotherapeutischen Mittels.

Bei Anwendung kleiner Dosen gelingt die Sterilisatio magna selbstverständlich nicht. Es bleiben dann leicht Stämme der Parasiten erhalten, welche die Eigenschaft erwerben können, gegen das angewandte Mittel und auch gegen die Wirkung der im Serum entstehenden Antikörper geschützt zu sein. Sie können dann arzneifest, aber auch serumfest werden. Ehrlich erhielt bei Einspritzung

von Atoxyl atoxylfeste, von Fuchsin fuchsinfeste Stämme; die Parasiten werden also in spezifischer Weise giftfest. Diese Giftfestigkeit der Parasiten ist vererblich, Trypanosomenstämme blieben trotz 350maliger Passage durch Mäuse etwa 2½ Jahre lang giftfest. Auch Bakterien lassen sich sehr leicht gegen Farbstoffe, Malachitgrün, arsenige Säure und andere Körper giftfest machen (Seiffert, Marks).

In solchen Fällen von Giftfestigkeit der Erreger ist es notwendig, ein chemotherapeutisches Mittel heranzuziehen, welches ganz andere Atomgruppen der Mikroorganismensubstanz beeinflußt. Bisweilen ist es auch von Vorteil, zwei chemotherapeutisch wirkende Mittel gleichzeitig anzuwenden, so z. B. gegen Trypanosomiasen Arsenpräparate und Trypanrot. Nach diesem Plane ging zuerst Laveran vor. Uhlenhuth verwandte gegen Spirochäten der Syphilis Arsenpräparate und Quecksilber. Letzteres und das Silber wirken jedenfalls so, daß sie die Vermehrungsfähigkeit der Erreger aufheben. Sie wirken also nicht direkt abtötend, sondern nur auf den Chromidialapparat der Parasiten, so daß diese allmählich, da sie sich nicht mehr vermehren, aus dem Körper verschwinden. Kurz hingewiesen sei auf die Versuche, durch Behandlung mit Goldverbindungen Tuberkulose spezifisch zu beeinflussen. Wassermann, ferner Caspari und Neuberg ist es gelungen, Mäusekarzinome chemotherapeutisch mit Erfolg zu beeinflussen.

Als chemotherapeutische Mittel kommen in Betracht: 1. die Arsenikalien: arsenige Säure, Atoxyl, Arsenophenylglyzin, Dioxydiamidoarsenobenzol (Salvarsan); 2. bestimmte Azofarbstoffe: Trypanrot, Trypanblau; 3. bestimmte basische Triphenylmethanfarbstoffe: Parafuchsin, Methylviolett u. a.; 4. Chininderivate (gegen Pneumokokken); 5. Eosinselen (gegen Mäusekarzinom); 6. tumoraffine Metallmittel, vor allem organische Verbindungen des Kobalts und Silbers.

Von den ersteren Präparaten konnte Ehrlich feststellen, daß die Arsenilfestigkeit, welche manche Trypanosomenstämme bei der Behandlung erlangen, einer Festigkeit entspricht, die auch gegen die Gruppe der Orthochinone sich entwickelt. Die Arsenpräparate, wie Atoxyl, werden im Körper zu einer wirksamen Verbindung reduziert. Das Trypanrot, welches im Reagenzglas fast unwirksam ist, muß eine Umwandlung im Tierkörper erfahren oder starke Anti-

körperbildung gegen die Parasiten veranlassen. Was die Eosin-Selenverbindung anbetrifft, welche im Gegensatz zur Wirkung des Selens und Tellurs allein, die beide nahezu unwirksam sind, sich wirksam zeigt, so nimmt v. Wassermann an, daß das Eosin dem Selen oder Tellur gleichsam den Weg bahnt, die Schiene ist, auf welcher diese Stoffe an die zu beeinflussenden Zellen herangebracht werden können; solche Stoffe werden als Zytotrochine bezeichnet. Durch wiederholte intravenöse Einspritzung großer, der tödlichen Dosis sehr nahestehender Mengen von Eosin-Selen wurde eine Kernzerstörung, und damit Erweichung, Verflüssigung und Resorption des Tumors erreicht. Das gesunde Gewebe bleibt unbeeinflußt. Beim Menschen ist das Mittel wegen seiner Giftigkeit nicht verwendbar, doch ist damit das grundlegende Prinzip festgestellt, Tumorzellen spezifisch ohne Schädigung des normalen Gewebes durch chemische Mittel zu zerstören.

Neuberg, Caspari und Loehe fanden bei ausgedehnten Versuchen Stoffe mit elektiver Affinität zu Tumoren, tumoraffine Substanzen ohne Giftigkeit für den Körper herzustellen, Verbindungen der meisten Metalle dazu geeignet, besonders gut Kobalt-, Silber-, Platin-, Zinn- und Kupferverbindungen. Mäusekarzinome und Rattensarkome erweichten nach intravenöser Einspritzung der Präparate schnell und wurden allmählich flüssig und nekrotisch. Eine einzige Einspritzung genügt, im Zeitraum von 24 Stunden einen Tumor von beträchtlicher Größe fast vollständig zu erweichen. Die Heilung erfolgt durch Steigerung der nach Neuberg in jedem bösartigen Tumor sich vollziehenden Autolyse.

Von den überaus zahlreichen Präparaten haben sich bis jetzt nur wenige beim Menschen bewährt, am besten die Arsenpräparate, das Atoxyl, das Arsazetin, das Arsenophenylglyzin und besonders das von Ehrlich und Hata geprüfte Dioxydiamidoarsenobenzol (Nr. 606), das von den Höchster Farbwerken unter dem Namen Salvarsan in den Handel gebracht wird. Das Atoxyl hat, wie Uhlenhuth zeigte, bei der Hühnerspirillose und anderen Spirochätenkrankheiten eine hervorragende schützende und heilende Wirkung. Die Parasiten verschwinden nach 8—12 Stunden aus der Blutbahn; auch bei Syphilis wurde im Tierversuch eine starke Heilwirkung festgestellt, noch günstiger wirkte atoxylsaures Quecksilber. Mit dem Salvarsan wurde von Ehrlich und Hata im Tier-

versuch bei Spirillen- und Spirochätenerkrankungen, namentlich bei Hühnerspirillose und bei Rekurrens, durch eine einmalige Einspritzung vollständige und dauernde Heilung erzielt; sie verschwinden in kurzer Zeit aus dem Tierkörper. Das Salvarsan übt ferner eine deutliche Einwirkung aus auf die Spirochäten und die Syphilisprodukte selbst. Spirochäten verschwinden nicht bloß bei Tiersyphilis, sondern auch bei Menschensyphilis, in sehr vielen Fällen schon nach 24 bis 48 Stunden aus Primäraffekten und Kondylomen, in denen sie vor Darreichung reichlichst vorhanden waren. Besonders wichtig für die praktische Verwertung des Präparates ist es, daß beim Tier die die Parasiten mit einem Schlage vernichtende Dosis weit kleiner als die Dosis tolerata ist. Besonders aber wirkte das Mittel bei der durch Spirochäten hervorgerufenen Frambösie außerordentlich günstig. Auch bei der Brustseuche der Pferde wirkt Salvarsan vorzüglich.

Nach den seitherigen Erfahrungen beim Menschen hat sich das Mittel gut bewährt. Die Salvarsanschädigungen haben sich zum größten Teil durch Mängel der Technik oder durch Wahl ungeeigneter Fälle erklären lassen. Insbesondere sind entzündliche Reaktionen infolge Zerfalls der Spirochäten an den Gehirnnerven, sog. Neurorezidive, zu fürchten. Bei syphilitischer Hauterkrankung treten diese Entzündungserscheinungen infolge Zerfalls der Spirochäten nach Salvarsanbehandlung als Herxheimersche Reaktion auf. Die anfänglichen Hoffnungen, daß es mit einer Einspritzung des Mittels gelänge, die Syphilis mit einem Schlage zu heilen, haben sich jedoch nicht in dem Umfange erfüllt, wie nach den Tierversuchen zuerst angenommen wurde. Meist sind wiederholte Einspritzungen notwendig oder die Salvarsanbehandlung wird mit anderen bewährten Verfahren, namentlich der Quecksilbertherapie, verbunden. Jedenfalls stellt aber das Salvarsan eine wertvolle Bereicherung des antiluetischen Arzneischatzes dar. Das Neosalvarsan ist in neutralem Wasser, im Gegensatze zu Salvarsan, leicht löslich. Neuere Präparate sind das Silbersalvarsan und das Salvarsan-Sulfoxylat Nr. 1495. Letzteres hat den Vorteil, in gelöster Form haltbar zu sein. Das Kriterium für die Wirksamkeit der neueren Arsenpräparate ist das Verschwinden der Primäraffekte des syphilitisch infizierten Kaninchens, die erfahrungsgemäß am schwersten zu beeinflussen sind.

Morgenroth und seine Mitarbeiter stellten die spezifische Wirkung des Äthylhydrokupreins (Optochin), eines Chininderivates, gegenüber experimentellen Pneumokokkeninfektionen fest. Das Mittel ist besonders bei lokaler Behandlung der Pneumokokkeninfektion an der Kornea wertvoll. Bei interner Anwendung ist Vorsicht geboten, damit Schädigungen der Netzhaut vermieden werden.

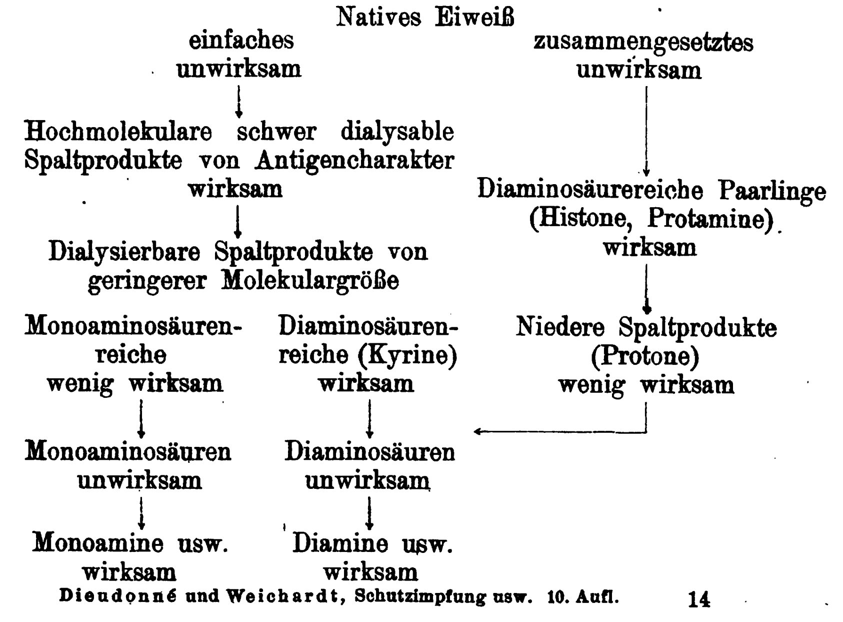
Die Wirkung des Optochins tritt im Reagenzglase, auch wenn man Serum zufügt, auf, während unspezifische Desinfektionsmittel, wie Sublimat und Karbolsäure, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Eiweiß und anderen organischen Substanzen ihre Desinfektionskraft auf die Erreger bald einbüßen. Die spezifische Wirkung des Optochins ist auf Rechnung der Äthoxylgruppe in ganz bestimmter Stellung zu setzen und hängt mit der stereochemischen Konfiguration zusammen. Führt man höhere Alkyle in die Verbindung ein, so nimmt die spezifische Wirkung auf die Pneumokokken ab, steigt aber dafür für andere Erreger, z. B. Diphtheriebazillen, Meningokokken und Streptokokken. Ein solches Präparat, das Isoamylhydrokuprein (Eukupin), ist in Verdünnungen von 1:50000 bis 100000 Diphtheriebazillen gegenüber noch wirksam. Diese Präparate kommen also für die lokale Behandlung der Nasen- und Rachendiphtherie und der Dauerträger in Betracht.

Morgenroth stellte folgende Reihe für die Streptokokkenwirkung auf:

Chinin	1:4000
Äthylhydrokuprein (Optochin) . .	1:8000
Isoamylhydrokuprein (Eukupin) .	1:20000—40000
Heptylhydrokuprein	1:20000—40000
Isoktylhydrokuprein (Vuzin) . .	1:80000
Dekylhydrokuprein	1:20000
Dodekylhydrokuprein	1:10000

Das Isoktylhydrokuprein (Vuzin) hat sich gleichzeitig als wirksam gegen die Gasbranderreger und auch gegen deren Gift erwiesen. So konnte Bieling zeigen, daß vor allen Dingen das Ödem erregende Gift der Gasbrandbazillen von diesem Präparat beeinflußt wird, und Klapp verwandte es zu Umspritzungen der Krankheitsherde und führt so erfolgreich eine Tiefenantisepsis durch.

Die wissenschaftliche Richtung geht also dahin, Vorgänge, welche bisher hauptsächlich mit den Mitteln der Immunitätswissenschaft zu bearbeiten waren, mehr und mehr in das Bereich chemischer Forschung zu ziehen und mit rein chemischen Mitteln sowohl diagnostisch als auch therapeutisch exakt vorzugehen. Dabei ist festzustellen, daß die Vorstellungen und Errungenschaften der Immunitätsforschung für die nunmehrigen chemischen Maßnahmen eine unentbehrliche Grundlage bilden. Schon aus der Beschreibung der chemotherapeutischen Bestrebungen gegen parasitäre Gebilde war das ersichtlich. Noch mehr trat das zutage auf dem Gebiete der Anaphylaxie, der parenteralen Verdauung eingespritzten Eiweißes. Hier haben geläufige Vorstellungen der Eiweißchemie und des Eiweißstoffwechsels reichlich in die Immunitätsforschung Eingang gefunden, und es ist kein Zweifel, daß im Laufe der Jahre auch diese Gebiete durch rein chemische Studien mehr und mehr gefördert werden. Wie bereits beschrieben, hatten Schittenhelm und Weichardt chemische Trennungen der bei der parenteralen Verdauung auftretenden Eiweißspaltprodukte ausgeführt. Sie fanden, daß der Abbau von Eiweißkörpern eine Reihe von Etappen durchläuft, welche teils durch giftige, teils durch ungiftige Produkte charakterisiert sind, und stellen folgendes Schema auf:



Schon seit Jahren hatte Weichardt gefunden, daß durch geringgradige Hydrolyse und andere Spaltungsmethoden aus Eiweiß Produkte von ganz besonderer Wirkung sich mit abspalten. Sie sind von den niedermolekularen Spaltprodukten durch Dialyse zu trennen und veranlassen in reinem Zustande, kleinen Versuchstieren reichlich injiziert, Sopor unter Atemverlangsamung und Temperatursturz. Gleichwirkende Produkte waren vorher aus Muskelpreßsäften hochermüdeter Warmblüter gewonnen worden, aus denen ebenfalls die niedermolekularen, anders wirkenden Substanzen durch Dialyse entfernt worden waren. Geringe Dosen dieser Spaltprodukte wirken leistungssteigernd („Protoplasmaaktivierung" s. Proteinkörpertherapie S.127). Besonders günstige Erfolge muß man bei parenteraler Einverleibung leistungssteigernder Eiweißspaltprodukte erhalten, wenn man gleichzeitig Gruppen mit einverleibt, die lähmend wirkende Spaltprodukte binden. Man bedient sich dann des Prinzips der Simultanimmunisierung.

Weichardt und Schwenk beschritten diesen Weg und hatten günstige Resultate bei parenteraler Einverleibung von Stoffen, welche NH-Gruppen in doppelter Bindung an C tragen, wie des Sukzinimids, dessen leistungssteigernde Wirkung bei Versuchspersonen an der Hand objektiver Methoden beim Menschen gemessen wurde.

Somit ist die Entwicklung der Chemotherapie bereits jetzt eine recht vielseitige, und man darf hoffen, daß dieser neue Teil der Immunitätsforschung den Fortschritt dieser Wissenschaft weiter mächtig fördern wird.

Zweifellos haben die Vorstellungen und Errungenschaften der Immunitätsforschung auch auf zahlreiche andere Gebiete befruchtend eingewirkt. Die Zusammenhänge sollten nicht verloren gehen.

Es kommt sonst allzu leicht vor, daß Autoren, welche die Grundlagen nicht kennen, bei neuen, auf das praktische Ziel gerichteten Bestrebungen, kritikloser Über-, manchmal auch Unterschätzung zum Opfer fallen, weil ihnen eben die richtige, auf exakter Basis aufgebaute Orientierung fehlt.

Anhang.

Technik der wichtigsten Immunitätsreaktionen.

Bakteriolytischer Versuch nach R. Pfeiffer. (S. 32.)

1. Zur Identifizierung einer Kultur, besonders von Cholera- und Typhusbakterien.
2. Zur Serodiagnose von Krankheiten.

1. Notwendig möglichst hochwertiges Immunserum, dessen Titer vorher bestimmt ist; von dem Serum soll bei Typhus mindestens 0,001 g, bei Cholera 0,0002 g genügen, um eine Öse einer 20stündigen virulenten Agarkultur, in 1 ccm Nährbouillon aufgeschwemmt und in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens eingespritzt, zur Auflösung zu bringen. Wirksames bakteriolytisches Trockenserum für Cholera, Typhus u. a. wird vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin abgegeben.

Die Verdünnung der Sera wird wie bei den agglutinierenden Seren hergestellt. Je 1 ccm der Verdünnungen wird in sterile Reagenzröhrchen abgefüllt. In jedem Reagenzröhrchen wird eine 2 mg-Öse einer 18stündigen, gut gewachsenen Agarkultur gut verteilt. Nunmehr werden vier Meerschweinchen von je 200 g intraperitoneal geimpft, und zwar erhalten die Tiere folgende Mischungen:

Meerschweinchen I erhält intraperitoneal eingespritzt das Fünffache der Titerdosis des Serums + 1 Öse einer 18stündigen, gut gewachsenen Agarkultur in 1 ccm Bouillon (nicht in Kochsalz- oder Peptonlösung) aufgeschwemmt.

Meerschweinchen II erhält das Zehnfache der Titerdosis des Serums + Bakterienaufschwemmung.

Meerschweinchen III erhält 0,05 ccm normales Serum + Bakterienaufschwemmung.

Meerschweinchen IV erhält die Bakterienaufschwemmung allein (1/4 Öse) zur Prüfung der Virulenz.

Die Einspritzung in die Bauchhöhle erfolgt mit stumpfer Kanüle nach Durchschneidung der äußeren Bauchhaut, wodurch die Hohlnadel leicht in den Bauchraum eingestoßen werden kann. In verschiedenen Zeitabständen (20, 40, 60 Minuten) werden Proben aus dem Peritonealinhalt mittels Kapillarröhrchen, die durch die Bauchmuskulatur am Orte des Hautschnittes durchgestoßen werden, entnommen und im hängenden Tropfen untersucht. Bei Tier I und II muß nach 20 Minuten, spätestens nach einer Stunde, typische Körnchenbildung (beginnende Bakteriolyse) oder Auflösung der Bazillen erfolgt sein, während bei Tier III und IV eine große Menge lebhaft beweglicher oder in ihrer Form gut erhaltener Bazillen vorhanden sein muß. Die ersten beiden Tiere bleiben, wenn das Serum spezifische Wirkung hat, am Leben, die Kontrolltiere gehen spätestens nach 24 Stunden zugrunde. Dadurch ist der Nachweis gesichert, daß die untersuchten Bakterien Typhus- bzw. Cholerabakterien sind.

2. Zur Feststellung der Krankheit bei verdächtigen Typhus- und Cholerafällen werden Verdünnungen des Blutserums des Erkrankten mit 20, 100 und

500 Teilen Bouillon hergestellt und davon je 1 ccm mit je einer Öse einer 18stündigen Agarkultur virulenter Typhus- oder Cholerabazillen vermischt und je einem Meerschweinchen von 200 g in die Bauchhöhle eingespritzt. Ein Kontrolltier erhält eine Öse der gleichen Kultur ohne Serum, in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt, intraperitoneal. Bei positivem Ausfall der Reaktion (Körnchenbildung) nach 20 bzw. 60 Minuten ist anzunehmen, daß der betreffende Mensch, von welchem das Serum stammt, an Typhus oder Cholera leidet oder diese überstanden hat.

Bakterizider Reagenzglasversuch nach Neisser und Wechsberg. (S. 37.)

Statt des Pfeifferschen Tierversuches kann auch dieser Versuch zur Prüfung eines Serums auf spezifisch-bakteriolytische Wirkung benutzt werden, doch liefert er nicht so gleichmäßige Ergebnisse und ist nicht so eindeutig.

Das zu prüfende Serum, z. B. Typhusserum, wird inaktiviert (Erhitzen 1 Stunde auf 55° C). Es enthält dann nur noch den spezifischen Ambozeptor. Nun werden mit physiologischer Kochsalzlösung steigende Verdünnungen des Serums vorgenommen, etwa von 1:10 bis zu 1:10000 und von jeder Verdünnung 1 ccm in ein Reagenzglas gefüllt. Zu jedem Röhrchen kommt 0,5 ccm einer 10%igen Verdünnung eines normalen, komplementhaltigen, ganz frischen Tier-(Kaninchen-)Serums, endlich noch 0,5 ccm der Bakterienaufschwemmung (in vorliegendem Versuche einer Typhusbazillenaufschwemmung) in Bouillon. Nach dreistündigem Verweilen der Röhrchen im Brutschrank bei 37° C wird der Inhalt eines jeden Röhrchens in je eine sterilisierte Petrischale ausgegossen und in ihr mit einer geringen Menge Agars von 45° C so vermischt, daß die 2 ccm über die ganze Platte gleichmäßig verteilt sind. Nach Erstarrung des Agars wird die Agarplatte, um das die Beurteilung erschwerende Oberflächenwachstum zu vermeiden, nochmals mit sterilem Agar in dünner Schicht übergossen. Nach 12—18stündigem Bebrüten wird die Anzahl der ausgewachsenen Kolonien jeder Platte gezählt. In gleicher Weise werden zwei Kontrollplatten (I. und II.) gegossen, für die nur 0,5 ccm der Bakterienaufschwemmung verwandt, auf 2 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt und sofort, d. h. ohne vorherige dreistündige Bebrütung verarbeitet werden. Endlich noch eine Kontrollplatte (III.), für die 0,5 ccm Typhusbazillen-Bouillon-Aufschwemmung, 1 ccm physiologische Kochsalzlösung und 0,5 ccm normales komplementhaltiges Tier-(Kaninchen-)Serum verwandt wird. Die letzteren 2 ccm werden gleichfalls vor der Verarbeitung drei Stunden bebrütet. Nach 12—18stündigem Bebrüten werden auch die Kontrollplatten ausgezählt. Aus dem Vergleiche der Keimzahlen der einzelnen Platten ergibt sich, bei welcher Verdünnung des spezifischen (im vorliegenden Beispiele Typhus-) Serums eine deutliche Verminderung der eingebrachten Keime erfolgte. Als bakterizider Titer des Serums wird diejenige Serumverdünnung bezeichnet, deren Platte eine deutlich geringere Keimzahl aufweist als die zur Kontrolle III gehörige Platte.

Die Bakterienbouillonaufschwemmung wird folgendermaßen hergestellt: Entweder wird eine 2 mg-Öse einer 24stündigen Agarkultur in Bouillon im Verhältnis von 1:50000 oder eine 24stündige Bouillonkultur auf das 5000fache mit Bouillon verdünnt.

Agglutinationsversuch nach Gruber. (S. 68.)

1. Zur Identifizierung einer Kultur[1]).
2. Zum Nachweis, besonders für Typhus (Gruber-Widalsche Reaktion).

1. Notwendig ist ein hochwertiges Immunserum. Kaninchenserum soll mindestens einen Titer von 1:2000, Pferdeserum von 1:5000 besitzen und bei

[1]) Nach der amtlichen Anweisung zur Bekämpfung der Cholera. Berlin, J. Springer, 1916.

Verdünnungen 1:100 sofortige deutliche Agglutination der Kultur zeigen. Immunsera mit vorschriftsmäßiger Titerhöhe können bezogen werden vom R.G.A. sowie dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin und den Sächsischen Serumwerken, Dresden. Der Titer ist auf den Gläschen vermerkt.

a) Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen.

Es ist in einem ersten Tropfen diejenige Verdünnung des Serums mit Kochsalzlösung zu benutzen, bei welcher die Testkultur gerade noch augenblicklich zur Haufenbildung gebracht wird und in einem zweiten Tropfen eine Verdünnung mit fünffach stärkerem Gehalt an Serum.

Es muß mit dem spezifischen Serum in diesen beiden Konzentrationen sofort, spätestens aber innerhalb der nächsten 20 Minuten nach Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° eine bei schwacher Vergrößerung deutlich erkennbare Häufchenbildung eintreten, während in den Kontrollen die gleichmäßige Trübung bestehen bleibt.

b) Agglutinationsprobe im Reagenzglase (amtliche Vorschrift).

Von dem agglutinierenden Serum werden durch Vermischen von 0,85%iger (behufs völliger Klärung zweimal durch gehärtete Filter filtrierter) Kochsalzlösung wenigstens vier Verdünnungen hergestellt, die in annähernd gleichmäßiger Progression bis etwa zur Titergrenze gehen. Es wird in Reagenzgläsern in je 1 ccm der Verdünnungen eine Normalöse oder in 1/2 ccm eine entsprechend kleinere Öse der zu prüfenden Kultur verrieben und durch Schütteln gleichmäßig verteilt. Oder man stellt sich eine Reihe von Serumverdünnungen her, deren stärkste Verdünnung die halbe Höhe der Titergrenze erreicht. Von diesen Verdünnungen bringt man je 0,5 ccm in ein Reagenzglas. Dann schwemmt man sich mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung eine gut gewachsene 18stündige Bakterienkultur ab, und bringt von dieser Abschwemmung je 0,5 ccm zu den einzelnen Serumverdünnungen. Die Ablesung erfolgt nach 2stündigem Verweilen der Röhrchen im Brutschrank. Die Röhrchen werden am besten so besichtigt, daß man sie schräg hält und von unten nach oben mit dem von der Zimmerdecke zurückgeworfenen Tageslichte bei schwacher Lupenvergrößerung betrachtet, oder mit Hilfe des Agglutinoskopes, einer besonders praktischen Lupeneinrichtung. Der Ausfall des Versuches ist nur dann als beweisend anzusehen, wenn unzweifelhafte Haufenbildung (Agglutination) in einer regelrechten Stufenfolge bis annähernd zur Grenze des Titers erfolgt ist, während die Kontrollröhrchen gleichmäßig getrübt bleiben.

Kontrollversuche mit der verdächtigen Kultur und normalem Serum derselben Tierart, aber in der zehnfach stärkeren Konzentration, ferner mit einer bekannten Kultur von gleichem Alter wie die zu untersuchende Kultur und mit dem Testserum, und endlich eine Aufschwemmung der Kultur allein in 0,8%iger Kochsalzlösung, ob nicht schon dabei Häufchenbildung (Pseudoagglutination) eintritt; solche Kulturen sind nicht verwendbar.

2. Gruber-Widalsche Serumreaktion, besonders für die Typhusdiagnose angewendet. Das Blut des zu untersuchenden Kranken wird durch Einschnitt in ein Ohrläppchen gewonnen und in ein Reagenzröhrchen oder Kapillare, am besten mit einem an Sonde befindlichen Wattetupfer, aufgefangen. Durch Zentrifugieren erhält man genügend Serum. Davon stellt man mit steriler 0,85%iger Kochsalzlösung Verdünnungen von 1:50, 1:100, 1:200, 1:300 und so fort bis 1:1000 her (gibt davon je 1 ccm in ein steriles Reagenzgläschen und verreibt eine Öse einer 18stündigen Typhusagarkultur sorgfältig an der Wand des Röhrchens. Die Röhrchen werden nach 1—2stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° wie bei 1 untersucht, oder man gibt je 0,5 ccm der Serumverdünnung in ein Reagenzglas. Dazu werden je 0,5 ccm einer auf die oben beschriebene Weise hergestellten Bakterienaufschwemmung gebracht. Die Ablesung erfolgt auch hier wieder nach zweistündigem Verweilen im Brutschrank. Als positiv wird die Reaktion nur dann angesehen, wenn deutliche Häufchenbildung in einer Verdünnung von mindestens 1:100 dem bloßen Auge erkennbar ist. Kontroll-

röhrchen mit Aufschwemmung der Kultur in Kochsalzlösung ohne Serum. Empfehlenswert ist die Herstellung von so viel Verdünnungen, daß die Wirkungsgrenze (Titer) des Serums quantitativ festgestellt werden kann. Bei negativer Reaktion sollte auch stets die Prüfung mit Paratyphusbazillen vorgenommen werden.

Statt lebender Kulturen kann man auch das Fickersche Typhus- und Paratyphusdiagnostikum (abgetötete zerriebene Kultur) verwenden. Die Gefahr der Laboratoriumsinfektion wird bei beiden Verfahren herabgemindert, aber nicht ausgeschlossen, da das zur Verwendung kommende Blut des Kranken sehr häufig und bei bestehendem Fieber zumeist die Typhusbazillen enthält, worauf bekanntlich der Wert des Galleanreicherungs- und Züchtungsverfahrens aus dem Blute beruht.

Zur Feststellung der Gruppenagglutination dient der Castellanische Absorptionsversuch (S. 73).

Bestimmung des phagozytischen und opsonischen Index nach Wright.

(S. 63.)

Notwendig das Blutserum eines Kranken, eines Gesunden, gewaschene Blutkörperchen (Leukozyten) und eine Aufschwemmung der betreffenden Bakterien.

Das Blut von Kranken wird durch Stich aus einem Ohrläppchen oder dem Finger mit einer Kapillare entnommen und durch Zentrifugieren das Blutserum abgeschieden. Zur Gewinnung der Leukozyten werden einige Tropfen Normalblut (meist vom Arzt selbst) in einer kleinen Glastube aufgefangen, die zu $^2/_3$ mit einer 1,5%igen Lösung von zitronensaurem Natron zur Verhinderung der Gerinnung gefüllt ist, gut mit der Lösung gemischt und dann zentrifugiert, bis die Blutkörperchen sich abgesetzt haben; die klare Flüssigkeit wird abpipettiert und die Blutkörperchen mit 0,85%iger Kochsalzlösung gemischt, wieder zentrifugiert und die Flüssigkeit abpipettiert. Dann werden die Blutkörperchen durch Schütteln gleichmäßig verteilt und sind gebrauchsfähig; es ist nicht mehr nötig, die Leukozyten abzusondern, wie es die frühere Technik verlangte. Zur Aufschwemmung der Bakterien wird eine Öse einer 24stündigen Agarkultur mit 0,85%iger Kochsalzlösung zerrieben und verteilt; bei Tuberkulose benutzt man die abgetöteten, getrockneten Tuberkelbazillen von den Höchster Farbwerken.

Von der Bakterienaufschwemmung, vom Serum des Kranken und von den gewaschenen Blutkörperchen wird je ein Teil in eine Glaskapillare aufgesogen, auf einen Objektträger herausgeblasen, gründlich gemischt und wieder aufgesogen, die Kapillare 20—30 Minuten im Brutschrank bei 37° aufbewahrt und dann ein Tropfen daraus auf einen Objektträger ausgestrichen, der Ausstrich in einer gesättigten Lösung von Sublimat 2—3 Minuten lang fixiert und dann mit Methylenblau oder auch nach Giemsa, May-Grünwald, bei Tuberkelbazillen nach Ziehl-Neelsen gefärbt; es werden dann etwa 100 Leukozyten gezählt. Die Gesamtsumme der phagozytierten Bakterien, dividiert durch die ausgezählten Phagozyten, ist der Grad der opsonischen Kraft, der phagozytische Index.

Zur Bestimmung des opsonischen Index wird genau ebenso mit dem Blutserum eines Gesunden, den Blutkörperchen und der Bazillenaufschwemmung verfahren und der beim Kranken und beim Gesunden gefundene Wert verglichen. Der phagozytische Index des Kranken, geteilt durch den normalen phagozytischen Index des Gesunden, gibt den opsonischen Index des Kranken. Wenn man z. B. bei dem Patienten 200 Bakterien in 100 Leukozyten zählt, so ist der phagozytische Index $\frac{200}{100} = 2$, und wenn man bei dem Gesunden 350 Bakterien in 100 Leukozyten zählt, so ist dessen phagozytischer Index

$\frac{350}{100} = 3{,}5$. Der opsonische Index des Kranken ist demnach $\frac{2}{3{,}5} = 0{,}6$, also gegen die Norm vermindert. Wenn dagegen in dem Serum des Patienten (z. B. bei Allgemeininfektion) in dem Präparat in 100 Leukozyten 455 Bakterien sich finden und der phagozytische Index also 4,5 beträgt, so ist der opsonische Index des Kranken $\frac{4{,}5}{3{,}5} = 1{,}3$, also über die Norm erhöht.

Die Technik muß mit größter Sorgfalt ausgeführt werden; geringe Abweichungen machen die Ergebnisse unzuverlässig.

Bestimmung der bakteriotropen Wirkung eines Serums nach Neufeld.

(S. 62.)

Durch Einspritzung von 0,5 ccm Bouillon, der etwas Aleuronat zugesetzt ist, in die Bauchhöhle von Meerschweinchen erhält man von den nach 24 Stunden getöteten Tieren ein sehr stark leukozytenhaltiges Exsudat, das mit Kochsalzlösung verdünnt wird; durch öfteres Zentrifugieren werden die Leukozyten von den Exsudatresten befreit, „gewaschen" und in einigen Kubikzentimeter Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Von einer solchen, nicht zu dicken Aufschwemmung gibt man zwei Tropfen in ein Röhrchen von etwa 1 cm lichter Weite, dazu kommt ein Tropfen der zu untersuchenden Serumverdünnung (nachdem das Serum vorher inaktiviert ist) und ein Tropfen einer Aufschwemmung der Bakterien in Bouillon (2—3 Ösen auf 1 ccm). Ein Kontrollröhrchen enthält an Stelle der Serumverdünnung einen Tropfen Kochsalzlösung. Nach der Mischung kommen die Röhrchen auf $1\frac{1}{2}$—2 Stunden in den Brutschrank, dann wird aus dem Bodensatz ein Präparat angefertigt, in Alkohol-Äthermischung fixiert und mit alter Mansonscher Methylenblaulösung gefärbt. Bei der Phagozytose beteiligen sich fast ausschließlich die polynukleären Zellen. Die Messung der Stärke des Serums geschieht dadurch, daß man den Grad der bei verschiedenen Verdünnungen eingetretenen Phagozytose sowie die unterste Verdünnung feststellt, in der sich noch eine zweifellose spezifische Phagozytose erkennen läßt.

Biologische Eiweißdifferenzierung (forensische Blutdiagnose) nach Uhlenhuth. (S. 80.)

Notwendig ein hochwertiges Serum, da die Reaktion in wenigen Minuten sich entwickeln und nach spätestens 20 Minuten abgeschlossen sein soll. Ein brauchbares Serum muß nach Uhlenhuth folgenden Titer haben: bei Zusatz von 0,1 ccm des Serums zu 1 ccm des homologen Serums von einer Verdünnung 1:1000, 1:10000 und 1:20000 muß die beginnende Reaktion in der Lösung 1:1000 fast momentan, in 1:10000 nach drei, in 1:20000 nach fünf Minuten deutlich sichtbar sein. Die blutverdächtigen Flecken werden mit physiologischer Kochsalzlösung ausgelaugt und durch ein Papier- oder Berkefeldfilter klar filtriert. Die Lösungen müssen etwa bis zu 1:1000 verdünnt sein, da noch bei Verdünnungen 1:20000 die Reaktion in kurzer Zeit auftritt; so dünne Blutlösungen lassen sich aus den meisten kleinen Blutflecken noch extrahieren. Das Serum muß vollkommen klar sein und darf nicht die geringste Opaleszenz zeigen. Bei ganz geringen Mengen kann man nach Hauser die Reaktion in feinsten Kapillaren vornehmen. Vom Reichsgesundheitsamt in Berlin wird wirksames Serum an staatliche Anstalten abgegeben.

Zunächst wird die Guajac- und Teichmannsche Probe angestellt, um festzustellen, daß die blutverdächtigen Flecken überhaupt von Blut herrühren. Die Blutreste werden dann in einer geringen Menge physiologischer (0,8%iger) Kochsalzlösung ausgelaugt und durch ein Papierfilter klar filtriert. Nun werden verschiedene Verdünnungen von dem Serum hergestellt, von dessen präzipitierender Wirksamkeit gegenüber Menschenblut man sich vorher über-

zeugt hat, und dazu tropfenweise kleine Mengen des klaren Filtrats in kleinen Reagenzgläsern zugesetzt. Als Kontrolle gibt man in ein zweites Röhrchen andersartiges Blut, z. B. Rinderblut in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in ein drittes Röhrchen das präzipitierende Serum allein, in ein viertes etwas von der Lösung des verdächtigen Blutrestes allein, in ein fünftes Blutlösung von der Tierart, die man in der zu untersuchenden Blutprobe nachweisen will + Immunserum. Diese fünf Röhrchen werden bei Zimmertemperatur aufbewahrt; es müssen dann, falls es sich um Menschenblut handelt, in dem ersten und fünften Röhrchen deutliche, allmählich an Stärke zunehmende Trübungen auftreten, während die drei anderen ganz klar bleiben müssen. Der Niederschlag muß, wenn er beweisend sein soll, bald, längstens in 10 Minuten entstehen, die Reaktion ist nach 20 Minuten als abgeschlossen zu betrachten; später eintretende Trübungen sind nicht beweisend.

Die Technik der **biologischen Untersuchung auf Pferdefleisch** (S. 84) findet sich in den Ausführungsbestimmungen zum Fleischbeschaugesetz (Zentralblatt für das Deutsche Reich, 1908, S. 26) sowie in den Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt, Band 28, 1908, S. 472.

Hämolysinuntersuchung nach Ehrlich und Morgenroth. (S. 39.)

Notwendig eine 5%ige Aufschwemmung von defibriniertem Blut in 0,85%iger Kochsalzlösung; durch wiederholtes Aufschwemmen mit Kochsalzlösung und Zentrifugieren wird das Blut „gewaschen", von anhaftenden Spuren Serums befreit. Das zu untersuchende Serum wird durch 35 Minuten langes Erhitzen auf 56° im Wasserbad inaktiviert, enthält also nur noch den Ambozeptor, als Komplement wird frisches normales Serum benutzt.

In eine Reihe von Reagenzröhrchen wird 1 ccm der 5%igen Blutaufschwemmung und fallende Mengen des inaktivierten Serums und Komplement gegeben; die Flüssigkeitsmenge wird mit Kochsalzlösung überall auf 2 ccm aufgefüllt. Die Röhrchen werden dann zwei Stunden lang unter mehrmaligem Schütteln im Brutschrank und dann im Eisschrank aufbewahrt; dabei fallen die ungelöst gebliebenen Blutkörperchen zu Boden; zwei Grenzwerte: Komplette Lösung: sämtliche Blutkörperchen sind gelöst, die Flüssigkeit ist lackfarben. Null: die Blutkörperchen sind noch erhalten und zu Boden gesunken, die überstehende Flüssigkeit ist klar und farblos (siehe Abb. 3, S. 50). Aus dem Färbungsgrade der Flüssigkeit kann man ferner den Hämoglobinaustritt ermessen und drückt die Grade der eingetretenen Lösung aus: klomplett, fast komplett, stark, mäßig, wenig, Spur, Null.

Beim Bindungsversuch werden die Blutkörperchen mit fallenden Mengen des Ambozeptors vorbehandelt, nach ³/₄—1stündigem Aufenthalt bei 37° abzentrifugiert und die Aktivierung der Sedimente durch komplementhaltiges Serum versucht.

Komplementbindung. (S. 49.)

Notwendig ist ein hämolytisches System, bestehend aus: 1. einer 5%igen Aufschwemmung gewaschener Hammelblutkörperchen in 0,85%iger Kochsalzlösung, 2. einem hämolytischen Serum von Kaninchen, die längere Zeit mit defibriniertem Hammelblut vorbehandelt wurden, das also einen hohen, vorher austitrierten Wert besitzt; das Serum wird durch Erhitzen auf 56° $1/2$ Stunde inaktiviert, enthält also nur noch den Ambozeptor, 3. Komplement: frisches normales Meerschweinchenserum in der Verdünnung 1:10. 2 + 3 muß 1 vollständig auflösen (Systemkontrolle).

a) Nachweis eines spezifischen Ambozeptors in dem Serum eines Kranken nach Bordet und Gengou.

Das zu untersuchende Serum des Kranken wird durch $1/2$ stündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert, zu diesem Serum in zwei Reagenzröhrchen eine Aufschwemmung

von Bakterien, z. B. bei Typhusverdacht Typhusbazillen, zugegeben, dann das Komplement (3) zugesetzt, und zwar in ein Röhrchen drei, in das andere fünf Tropfen, das Gemisch drei Stunden lang bei 37° stehengelassen und dann 1 und 2 zugegeben und nochmals eine Stunde in den Brutschrank gestellt. Lösung der Blutkörperchen zeigt an, daß das Komplement an die Bazillenaufschwemmung nicht gebunden ist, also keine Ambozeptoren in dem untersuchten Serum vorhanden sind (negativer Ausfall der Reaktion); tritt keine Lösung ein, so ist das Komplement gebunden (positiver Ausfall der Reaktion). Kontrolle mit normalem Serum + Bakterienaufschwemmung, ferner mit letzterer allein darf keine Hämolyse ergeben. Aus der mehr oder weniger starken Hemmung der Hämolyse läßt sich ein Rückschluß auf den Gehalt des Serums an Ambozeptoren machen.

Statt der Vollbakterien können nach v. Wassermann auch Bakterienextrakte (S. 51) benutzt werden.

b) Serodiagnostik der Syphilis, Wassermannsche Reaktion. Notwendig außer dem hämolytischen System (1, 2, 3) sind mindestens drei alkoholische Auszüge (4) aus verschiedenen Lebern syphilitischer Föten (derartige Antigene werden hergestellt und von Wassermann geprüft im Kaiser-Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie, Berlin-Dahlem, und im pharmazeutischen Institut Ludwig Wilhelm Gans, Oberursel a. T.) und die zu untersuchende Flüssigkeit (5), Serum des auf Lues verdächtigen Kranken, das durch $^1/_2$ stündiges Erhitzen auf 56° C inaktiviert wird, oder Lumbalflüssigkeit. Zu jedem der drei alkoholischen Antigene wird dieselbe Menge der unter 5 genannten Flüssigkeit zugesetzt, dann Komplement. Als Komplement darf nur Meerschweinchenserum benutzt werden. Es muß frisch gewonnen werden und darf höchstens 24—48 Stunden alt sein, muß jedoch in dieser Zeit dauernd auf Eis gehalten werden. Zum Gebrauch wird es mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1:10 verdünnt.

Zu jedem Versuch gehört die Prüfung des zu untersuchenden Serums gegen das hämolytische System. An Stelle des hierbei wegbleibenden Antigens tritt Kochsalzlösung in gleicher Menge. Endlich muß bei jedem Versuch ein schon früher sicher als positiv erkanntes und ein schon früher sicher als negativ erkanntes Serum mitgeprüft werden.

Vor Anstellung der eigentlichen Prüfung, des sogenannten Hauptversuches, muß in einem Vorversuch die kleinste noch komplett lösende Dosis des verwandten Ambozeptors erprobt werden. Als Gebrauchsdosis für den Hauptversuch ist die vierfach stärkere Dosis der kleinsten noch komplett lösenden Dosis zu verwenden.

c) Demonstration der Präzipitinwirkung bei der biologischen Eiweißdifferenzierung (S. 82) nach Neisser und Sachs.

Die Aufschwemmung der zu untersuchenden Blutart (Menschenblut) (4) in absteigenden Mengen wird mit dem spezifischen präzipitierenden Serum (5) (Antiserum für Mencheneiweiß) versetzt, Komplement (3) zugegeben, das Gemisch eine Stunde bei 37° gelassen, dann 1 und 2 (Ambozeptor und Hammelblut wie bei der Wassermannschen Reaktion) zugegeben, auf zwei Stunden in den Brutschrank gebracht und dann abgelesen. Ausbleiben der Hämolyse spricht für Menschenblut. Die Reaktion ist viel empfindlicher als die Präzipitinreaktion allein. Zahlreiche Kontrollen notwendig: mit Menschenantiserum allein (5) ohne die Aufschwemmung der zu untersuchenden Blutart (4) und bei Ersatz des Menschenantiserums durch ein andersartiges Serum oder normales Serum muß Hämolyse eintreten.

Beispiel: Röhrchen I: Antiserum für Mencheneiweiß, hämolytisches System, 3, dann 1 und 2.

Röhrchen II: Antiserum für Pferdeeiweiß, Menschenblut, 3, dann 1 und 2.

Röhrchen III: Antiserum für Mencheneiweiß, Menschenblut, 3, dann 1 und 2.

Bei I und II wird das Komplement (3) nicht gebunden und aktiviert 1 und 2: Hämolyse tritt ein (negative Reaktion).

Bei III wird das Komplement (3) vom Antiserum-Menschenblut gebunden und kann daher 1 und 2 nicht mehr aktivieren: Hämolyse bleibt aus (positive Reaktion).

Serodiagnose der Syphilis durch Fällungsreaktionen. (S. 55.)

a) Lipoidbindungsreaktion nach Meinicke.

Inaktivieren des Patientenserums, ¼ Stunde auf 55°. Verdünnung des vorher gut ausprobierten Extraktes mit 8 Teilen dest. Wassers sehr langsam im Verlauf von etwa 28 Minuten. Sodann 0,2 ccm inaktiviertes Serum mit 0,8 bzw. 1 ccm des verdünnten Extraktes vermischen. 20—24 Stunden in den Brutschrank. Es zeigen dann die meisten Sera Ausflockung. Darauf Zusatz von 1 ccm einer Kochsalzlösung, die im Vorversuch mit dem Extrakt an sicher positiven oder negativen Seren austitriert wurde. Ihre Konzentration schwankt zwischen 1,4 und 2,4%. Die Konzentration, welche im Vorversuch die negativen Sera gerade auflöst, meist 1,6%ig, wird gewählt. Die Proben kommen dann bei 37° in den Brutschrank, worauf die Ausflockung abgelesen wird.

b) Ausflockungsreaktion von Sachs-Georgi.

1 ccm zehnfach in 0,85%iger filtrierter Kochsalzlösung verdünntes, zuvor durch halbstündiges Erhitzen auf 55—56° inaktiviertes Patientenserum wird mit 0,5 ccm sechsfach mit 0,85%iger Kochsalzlösung verdünnten alkoholischen cholesterinierten Rinderherzextraktes gemischt.

Kontrollen: a) ein positives und negatives Vergleichsserum werden wie im Hauptversuch behandelt.

b) 1 ccm 10fach verdünntes Patientenserum werden wie im Hauptversuch mit 0,5 ccm 6fach verdünnten Alkohols gemischt.

c) 0,5 ccm Extraktverdünnung werden mit 1 ccm 0,85%iger Kochsalzlösung gemischt.

Der Extrakt, der genau ausprobiert sein muß, wird in der Weise verdünnt, daß man zuerst zu einer abgemessenen Extraktmenge rasch die gleiche Menge Kochsalzlösung zufügt, diese Mischung in möglichst horizontaler Ebene leicht schwenkt und erst dann die übrigen 4 Teile Kochsalzlösung ebenso rasch zugibt.

Kurze Erklärung der wichtigsten Fachausdrücke aus der Immunitätslehre.

Affinität, Avidität. Bindende Kraft, z. B. einer Körperzelle für ein Antigen.

Agglutinine (Gruber und Durham). Stoffe im Blutserum Immunisierter, welche die Eigenschaft haben, Bakterien zusammenzuballen; diese Wirkung ist im allgemeinen spezifisch. Gruber-Widalsche Reaktion.

Agglutinoide. Inaktive Form der Agglutinine, welche durch verschiedene äußere Einflüsse, z. B. Erhitzen oder längeres Aufbewahren des Serums die agglutinierende Eigenschaft des Serums (agglutinophore Gruppe) verloren haben, trotzdem aber noch bakterienbindende Wirkung (haptophore Gruppe) besitzen (s. a. Toxoide).

Aggressine (Bail). Von den Bakterien im infizierten Körper gebildete Stoffe, welche die normalerweise vorhandenen Schutzstoffe des Organismus lähmen und so den Bakterien die Möglichkeit der Verbreitung und der Infektion geben. Durch Einverleibung von A. lassen sich sehr wirksame Antikörper, die Antiaggressine, herstellen.

Aktive Immunisierung (Ehrlich). Schutzimpfung mit lebenden, abgeschwächten oder abgetöteten Bakterien, wobei die Schutzstoffe von den Zellen aktiv produziert werden.

Alexine (H. Buchner). Im normalen Blut enthaltene Schutzstoffe, welche die eingedrungenen Bakterien abzutöten vermögen; sind gegen äußere Einflüsse sehr empfindlich, gehen bei Erwärmen auf 56° zugrunde. Synon. Komplement (Ehrlich), Zytase (Metschnikoff).

Allergie (v. Pirquet). Veränderte Reaktionsfähigkeit, s. Überempfindlichkeit.

Alttuberkulin (R. Koch) s. Tuberkulin.

Ambozeptor (Ehrlich). Nach wiederholter Einverleibung von Bakterien oder Blutzellen gewinnt das Blutserum die Eigenschaft, die betreffenden Bakterien oder Blutkörperchen aufzulösen (Bakteriolysine, Hämolysine s. d.). Wird ein solches Serum auf 56° erhitzt, so verliert es seine Wirkung, es wird inaktiviert, setzt man frisches Serum eines normalen Tieres hinzu, so tritt wieder Auflösung ein (Reaktivierung). Es wirken also zwei Substanzen neben- und miteinander, das nichtspezifische, durch Erwärmen leicht zerstörbare (thermolabile) Alexin (s. d.) oder Komplement (Ehrlich), das in jedem normalen Serum enthalten ist und der spezifische, gegen Erwärmen widerstandsfähige (thermostabile) Immunkörper oder Ambozeptor. Nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie (s. d.) hat der Ambozeptor zwei bindende (haptophore) Gruppen, von denen die eine, die zytophile, an das Bakterium oder Blutkörperchen angreift, die andere, die komplementophile, sich mit dem Alexin oder Komplement verbindet; dieses hat nicht direkt auflösende Wirkung, sondern erst durch Vermittlung der A. — Syn. Immunkörper, Fixateur (Metschnikoff), Sensibilisator (Bordet).

Anaphylaktisches Gift, Anaphylatoxin. Gemisch parenteral entstehender Eiweißspaltprodukte von besonderer giftiger Wirkung.

Anaphylaxie (Richet). Schutzlosigkeit, s. Überempfindlichkeit.

Antiagglutinine. Bei Vorbehandlung von Tieren mit Körperzellenagglutinine enthaltenden Flüssigkeiten gebildete Stoffe, welche die Agglutinationswirkung eines Serums aufheben.
Antiambozeptor (Ehrlich) s. Hämolysine.
Antianaphylaxie. Immunität gegen Anaphylaxie.
Antigene (Deutsch). Antikörper bildende Stoffe, z. B. verschiedene zur Immunisierung dienende Substanzen (Toxine, Bakterien, Blutkörperchen usw.), durch deren Einverleibung im Körper die Bildung der Antikörper ausgelöst wird.
Antihämolysine s. Hämolysine.
Antikörper, Antistoffe. Im Körper als Reaktionsprodukte gegen die verschiedenen einverleibten Antigene (s. d.) gebildete spezifische Stoffe (Antitoxine, Hämolysine, Zytotoxine, ferner Antikomplemente, Antihämolysine u. a.).
Antikomplement s. Komplement.
Antitoxin (v. Behring). Nach Einverleibung von Toxinen im Körper gebildete spezifische Reaktionsprodukte (Diphtherie-, Tetanusserum). Durch das A. wird das betreffende Toxin neutralisiert; es wird aber nicht zerstört, sondern geht eine ungiftige, für den Körper indifferente Verbindung mit dem A. ein. Auf die das Toxin bildenden Bazillen (z. B. Diphtheriebazillen) hat das A. keine schädigende Wirkung.
Atreptische Immunität (Ehrlich) gegen einen Krankheitserreger (oder Karzinomzellen) besitzt der Organismus, wenn er keine spezifischen Wuchsstoffe für sie liefert, so daß der Krankheitserreger oder die Karzinomzelle sich nicht vermehren kann.
Autolysate. Durch mehrtägige Digestion der Bakterien gewonnene Bakterienextrakte, die als Impfstoffe, z. B. gegen Typhus, verwendet werden.
Autolysine s. Hämolysine.
Autovakzine. Impfstoff aus Kulturen, die vom Infektionsprozeß selbst stammen, hergestellt.

Bakterienpräzipitine s. Präzipitine.
Bakteriolysine (R. Pfeiffer). Im Blut von Menschen und Tieren, die eine natürliche oder künstliche Infektion (Cholera, Typhus) durchgemacht haben, sich bildende Stoffe, welche die betreffenden Bakterien zum körnigen Zerfall bringen und auflösen. Pfeiffersche Reaktion.
Bakteriotrope Sera, Bakteriotropine (Neufeld und Rimpau). Sera (Streptokokken-, Pneumokokkenserum), welche die Kokken zur Aufnahme durch Phagozyten vorbereiten, behalten bei Erwärmen auf 65° ihre Wirkung (s. Opsonine).
Bazillenemulsion s. Neutuberkulin.
Blut-Eiweißdifferenzierung, biologische (Uhlenhuth, Wassermann) s. Präzipitine.
Bovovakzine (v. Behring). Tuberkuloseimpfstoff für Rinder; getrocknete, noch lebende menschliche Tuberkelbazillen, die für die Rinder wenig pathogen sind.

Castellanischer Versuch. Entfernung von Mitagglutininen aus einem Agglutininkomplex durch Zufügen der auf sie eingestellten heterologen Stämme. Das Hauptagglutinin gegen den homologen Stamm bleibt nach Entfernung der agglutinierten Bazillen erhalten.
Chemotaxis. Beeinflussung der Beweglichkeit weißer Blutkörperchen durch chemische Reize, die sich im Sinne der Anziehung oder Abstoßung dieser Gebilde äußern kann.
Cytolysine s. Zytolysine.
Cytophile Gruppe s. Zytophile Gruppe.

Eiweißpräzipitine s. Präzipitine.

Ektotoxine. Von den Bakterien in die Nährflüssigkeit sezernierte Toxine, s. Toxine.

Endotoxine. Im Bakterienleib enthaltene Gifte, die beim Zerfall oder Auflösen der Bakterien (z. B. durch bakteriolytisches Immunserum) frei werden und so zur Vergiftung des Körpers führen können.

Epiphaninreaktion (Weichardt), ἐπιφάνεια, Oberfläche. Demonstration der Diffusionsbeschleunigung in vitro, infolge Änderung des osmotischen Drucks und der Oberflächenspannung beim Zusammenbringen von Antigen und Antikörper.

Fixateur (Metschnikoff) = Immunkörper, Ambozeptor (s. d.). Nach Metschnikoff fixiert sich der Immunkörper der bakteriolytischen Sera auf die Bakterien, wodurch diese dann leicht von den Phagozyten aufgenommen und verdaut werden.

Forensische Blutdiagnose s. Präzipitine.

Gruber-Widalsche Reaktion. Zusammenballung von Bakterien unter dem Einfluß des homologen Immunserums, besonders zur Sicherung der klinischen Typhusdiagnose.

Gruppenagglutination. Wirkung des Immunserums nicht nur auf die homologen Bakterien, sondern auch auf nahe verwandte Bakterienarten. Ähnliche Gruppenreaktionen bei den Bakterio- und Hämolysinen, Präzipitinen u. a.

Hämagglutinine s. Hämolysine.

Hämolyse. Austritt des Hämoglobins aus dem Stroma der roten Blutkörperchen und Auflösung.

Hämolysine (Belfanti und Carbone, Bordet, Ehrlich und Morgenroth). Das Serum von Tieren (A), denen wiederholt Blut einer anderen Tierart (B) injiziert wird, hat die spezifische Eigenschaft, Blutkörperchen der Tiere B zu lösen (Heterolysine); außerdem tritt auch Zusammenballung der Blutkörperchen ein (Hämagglutinine). Die H. bestehen wie die Bakteriolysine (s. d.) aus dem Alexin oder Komplement (s. d.), welches schon im normalen Serum vorhanden ist und bei der Injektion nicht vermehrt wird, und dem Ambozeptor (s. d.), der bei der Immunisierung vermehrt wird. Durch Einspritzung von Blutkörperchen derselben Spezies, also z. B. von Ziegenblutkörperchen bei Ziegen, erhält man Isolysine, also H., die das Blut anderer Ziegen auflösen, aber nicht die Blutkörperchen der immunisierten Ziege selbst; es bilden sich also keine Autolysine.

Durch Einspritzung von hämolytischem Serum bei einem anderen Tiere treten Antihämolysine auf, welche die hämolytische Wirkung aufheben. Nach der Zusammensetzung der H. bestehen diese Antihämolysine aus dem Antikomplement (Antialexin) und dem Antiambozeptor.

Haptophore Gruppe (Ehrlich). Bindende Gruppen der Haptine und Zellen. Ein Toxin z. B. hat eine haptophore und eine toxophore Gruppe; durch die erstere wird das Gift an die Zelle gebunden, wenn die h. G. des Toxins eine passende h. G. in einer Zelle findet, dann erst tritt die toxophore Gruppe in Tätigkeit und löst die eigentliche Giftwirkung aus (s. Seitenketten).

Immunitätseinheit, abgekürzt: **I.-E.** Maß zur Bewertung des Diphtherieserums und anderer Serumarten.

Immunkörper. Thermostabiler Bestandteil der Bakteriolysine und Zytolysine (s. Ambozeptor).

Immunopsonine s. Bakteriotropine und Opsonine.

Immunserum. Durch Injektion der verschiedensten Antigene (s. d.) ge-

wonnenes Serum, das spezifisch (bakteriolytisch, antitoxisch usw.) auf die betreffenden Antigene wirkt.

Inaktivierung eines Serums. Durch Erwärmen auf 56° wird die lytische Kraft eines Serums aufgehoben infolge Zerstörung der thermolabilen Alexine oder Komplemente; durch Zusatz von frischem, normalem Serum wird die Wirkung wiederhergestellt, das Serum wird reaktiviert (s. Ambozeptor).

Isolysine s. Hämolysine.

Kombinierte Immunisierung s. Simultanimpfung.

Komplement (Ehrlich). Thermolabiler Bestandteil des bakteriolytischen und hämolytischen Serums, Syn. Alexin, Zytase, hat die eigentliche abtötende und auflösende Wirkung. Das K. ist Bestandteil schon des normalen Serums und wird durch Immunisieren nicht vermehrt. Nach Ehrlich hat das K. eine haptophore und eine ergophore oder zymophore (zymotoxische) Gruppe, welche die Trägerin der lytischen Wirkung ist. Beim Erwärmen geht diese Gruppe zugrunde, während die haptophore Gruppe erhalten bleibt. Diese inaktivierten K., die wohl noch die Fähigkeit der Bindung, aber keine auflösende Kraft besitzen, heißen Komplementoide. Durch Injektion von Komplement, also normalem Serum bei anderen Tieren, erhält man Antikomplement, welches die Komplementwirkung aufhebt; auch nach Injektion von Komplementoiden erhält man Antikomplement.

Komplementablenkung (Neisser und Wechsberg). Bei Einverleibung eines großen Überschusses von Ambozeptoren (s. d.) im Immunserum werden die im normalen Körper vorhandenen Komplemente (s. d.) verhindert, mit den Bakterien in Berührung zu treten, so daß kein Schutz, sondern sogar erhöhte Empfänglichkeit besteht.

Komplementbindung (Bordet, Gengou und Moreschi). Beim Zusammentreffen der Immunkörper von Bakteriolysinen, Hämolysinen und anderen mit ihren Antigenen: Bakterien, Blutkörperchen, Eiweißsubstanzen wird das Komplement gebunden. Man kann also durch die Bindung des Komplements in einem Gemisch der Bakterien und des betreffenden Immunserums oder z. B. von Mencheneiweiß-Antiserum und menschlichem Eiweiß auf die Anwesenheit des Antikörpers schließen. Die Bindung des Komplements wird durch Zusatz von Blut und inaktiviertem hämolytischem Serum festgestellt. Das Ausbleiben der Hämolyse bedeutet die Bindung, also die Anwesenheit des Antikörpers in dem zu untersuchenden Serum. Eintretende Hämolyse zeigt an, daß keine Antikörper oder nur in geringer Menge vorhanden sind. Die Reaktion ist besonders wichtig bei Krankheiten, deren Erreger noch nicht bekannt oder schwer züchtbar sind, wie zur Serumdiagnose der Syphilis (Wassermannsche Reaktion).

Komplementoid s. Komplement.

Komplementophile Gruppe (Ehrlich) s. Ambozeptor.

Konjunktivalreaktion (Wolff-Eisner, Calmette). Einträufeln einiger Tropfen einer 1%igen Lösung von Alttuberkulin in den Konjunktivalsack zu diagnostischen Zwecken bei Tuberkulose. Auch mit Mallein bei Rotz.

Kutane Tuberkulinprobe (v. Pirquet). Einimpfen einiger Tropfen einer Alttuberkulinlösung in die Haut.

Lo, L † (Ehrlich). Limes, Bezeichnung aus der Prüfungstechnik des Diphtherieserums.

Lo: die Giftdosis, welche durch eine Immunisierungseinheit, I.-E. (s. d.), Heilserum genau neutralisiert wird, so daß das mit der Mischung gespritzte Tier vollkommen gesund bleibt.

L † (tot): tödlicher Giftüberschuß, die Giftdosis, bei welcher trotz Zusatz von einer I.-E. noch so viel Gift im Überschuß vorhanden ist, daß Meerschweinchen am vierten Tage an der Vergiftung eingehen.

Latenzzeit. Die Zeit, in der das Toxin wirksam gebunden wird.
Leukotoxin s. Zytotoxine.
Lokale Gewebsimmunität (v. Wassermann). Immunität der Gewebe unter dem Einfluß der Infektionsstoffe, z. B. Darmepithel bei Typhus.
Lysine s. Bakteriolysine, Hämolysine.

Metschnikoffscher Versuch s. Phagolyse.
Mitagglutination. Auch im System ferner stehende Arten werden von einem bestimmten Serum verklebt, s. Castellanischer Versuch.
Multipartiale Impfstoffe (v. Wassermann). Gemisch möglichst verschiedener Stämme einer Bakterienart, da verschiedene Stämme derselben Art in ihrem Bau und Rezeptorenapparat nicht vollkommen untereinander identisch sind.
Multipartiales Serum (v. Wassermann). Gewonnen durch Injektion von multipartialem Impfstoff, z. B. Schweineseucheserum.

Negative Phase. Die bei der aktiven Immunisierung, z. B. der Typhusimpfung mit abgetöteten Kulturen, in den ersten Tagen nach der Einspritzung des Impfstoffes bis zum Eintritt der Immunität bestehende erhöhte Empfänglichkeit gegen Infektion. Wahrscheinlich ohne praktische Bedeutung.
Neutuberkulin (R. Koch). „Bazillenemulsion", Aufschwemmung pulverisierter Tuberkelbazillen in Wasser mit Zusatz von Glyzerin.
Normalgift (v. Behring). Toxinlösung, die in 1 ccm 100 tödliche Dosen enthält. Diphtherienormalgift = DTN[1].
Normalserum (v. Behring). Heilserum, von welchem 1 ccm imstande ist, 1 ccm des Normalgiftes unschädlich zu machen.

Ophthalmoreaktion s. Konjunktivalreaktion.
Opsonine (Wright). Stoffe im normalen Serum, welche Bakterien geeignet „schmackhaft" machen zur Aufnahme durch die Leukozyten (Phagozytose). Im Gegensatz zu den Immunopsoninen oder bakteriotropen Substanzen (s. d.) werden die O. des normalen Serums durch Erwärmen auf 65° zerstört.
Opsonischer Index (Wright). Verhältniszahl der opsonischen Wirkung („phagozytischer Index", s. d.) des Serums eines Kranken zu der eines Gesunden, festgestellt durch Zusammenbringen der Bakterienart, welche die betreffende Krankheit hervorruft, mit Leukozyten, die durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von Serum befreit sind, und dem Serum des Kranken bzw. des Gesunden; Bestimmung der Zahl der von den Leukozyten aufgenommenen Bakterien; sind im Serum des Gesunden durchschnittlich 5, in dem des Kranken 4, so ist dessen ops. Index 4:5 = 0,8.

Paragglutination. Die Eigenschaft, welche nicht pathogene Bakterien im Organismus eines Kranken allmählich erwerben, durch die spezifischen Sera der Infektionserreger agglutiniert zu werden. Diese Eigenschaft ist nicht konstant, im Gegensatz zur Mitagglutination.
Parenterale Verdauung. Abbau höhermolekularer Substanzen im Körper mit Umgehung des Magen-Darmkanals, z. B. nach subkutaner oder intravenöser Injektion.
Partialagglutinine = Mitagglutinine.
Partialantigene (Much). Antikörper auslösende, auf chemischem Wege gewonnene giftfreie Teilsubstanzen der Tuberkelbazillen.
Passive Anaphylaxie. Ein Tier wird nach Einverleibung von Serum eines gegen eine bestimmte Eiweißart überempfindlich gemachten anderen Tieres ebenfalls gegen diese Eiweißart überempfindlich.
Passive Immunisierung (Ehrlich). Schutzimpfung mit Serum von immu-

nisierten Tieren (z. B. Diphtherie- oder Tetanusserum), wobei der Körper die Schutzstoffe in wirksamem Zustande einverleibt bekommt.

Perkutane Tuberkulinprobe (Moro). Einreibung einer Tuberkulinsalbe in die Haut.

Pfeiffersche Reaktion s. Bakteriolysine.

Phagolyse (Metschnikoff). Zerfall von Leukozyten durch Injektion schädigender Stoffe (Bouillon, 0,8%ige Kochsalzlösung) in die Bauchhöhle und dadurch Abschwächung und Aufhebung der Phagozytose.

Die Ph. soll ausbleiben, wenn durch eine tags zuvor ausgeführte Injektion von Bouillon eine Leukozytengeneration im Peritoneum geschaffen wird, die gegenüber der Ph. widerstandsfähiger ist; bei den so vorbehandelten Tieren tritt nach einer zweiten Injektion von Bouillon keine Ph. mehr ein.

Phagozyten (Metschnikoff). Freßzellen, Zellen, insbesondere Leukozyten, welche Bakterien und andere Substanzen aufnehmen und verdauen und so den Körper von Bakterien befreien.

Phagozytischer Index (Wright). Zahl der unter der Einwirkung des opsonischen Serums phagozytierten Bakterien dividiert durch die ausgezählten Leukozyten.

Pirquetsche Reaktion s. Kutane Tuberkulinprobe.

Plasmine (Buchner). Preßsäfte von Mikroorganismen, welche zum größten Teil deren fermentative Eigenschaften aufweisen.

Plasmolyse. Zerstörung von Zellen in einer nicht isotonischen Flüssigkeit.

Polyvalentes Serum, gewonnen durch Vermischung verschiedener Immunseren, die von verschiedenen Tierspezies geliefert wurden, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, daß die Ambozeptoren (s. d.) des Immunserums im Blut der Geimpften das passende Komplement (s. d.) finden und dadurch zur Wirkung kommen.

Präzipitine (R. Kraus, Bordet und Tchistowitsch). Im Serum der mit Kulturfiltraten und Bakterien oder mit fremdartigen Eiweißsubstanzen (z. B. Blutserum, Milch) vorbehandelten Tiere auftretende spezifische Stoffe, Bakterienpräzipitine, Eiweißpräzipitine, welche diese Antigene (Präzipitinogene) aus einer klaren Lösung in Form eines Präzipitates niederschlagen. Praktisch verwendet zur forensischen Blut-Eiweißdifferenzierung (Uhlenhuth, v. Wassermann). Das dazu notwendige Serum wird von Pferden gewonnen, denen wiederholt menschliches Blutserum eingespritzt wurde; dieses Pferdeimmunserum gibt nur einen Niederschlag mit Aufschwemmungen von stark verdünntem Menschenblut, dagegen nicht von einer anderen Tierart (von Affen in geringem Grade).

Präzipitoide. Inaktive Form der Präzipitine infolge Erwärmens auf 60° (ähnlich wie Toxoide, Agglutinoide), verbinden sich noch wie die Präzipitine mit der präzipitabeln Substanz, dem Präzipitinogen, jedoch ohne daß die spezifische Fällung eintritt und verhindern sogar die Fällung durch zugesetztes aktives Präzipitin (Eisenberg).

Protoplasmaaktivierung (Weichardt). Leistungssteigerung der verschiedensten Organsysteme durch bestimmte Dosen parenteral einverleibter oder daselbst entstehender Spaltprodukte.

Pyozyanase (Emmerich). In alten Pyozyaneuskulturen sich bildendes proteolytisches Enzym, das andere Bakterien auflöst.

Rezeptoren (Ehrlich). Atomgruppen der Zellen, an die eine fremde in den Körper eingeführte Gruppe (Toxin u. a.) angreift. Ehrlich unterscheidet drei Arten von R. Die R. erster und zweiter Ordnung werden als Unizeptoren, die der dritten Ordnung als Ambozeptoren bezeichnet. Die R. erster Ordnung sind nur durch eine spezifische haptophore Gruppe ausgezeichnet; ihre Hauptvertreter sind die Antitoxine, die eben nur die Funktion haben, die Toxine durch deren Verankerung unwirksam zu

machen. Die R. zweiter Ordnung besitzen außer einer haptophoren Gruppe noch eine spezifische (zymophore) Funktionsgruppe, mit der sie auf die gebundenen Substanzen (Bakterien, Eiweißstoffe) einwirken; zu ihnen gehören die Agglutinine und die Präzipitine. Die inaktiven Formen, welche die zymophore Gruppe verloren haben (z. B. durch Erwärmen auf 56°), heißen: Agglutinoide und Präzipitoide (s. d.). Die R. dritter Ordnung, die Ambozeptoren (s. d.), sind durch zwei haptophore Gruppen ausgezeichnet, die zytophile und die komplementophile (s. Seitenkettentheorie).

Seitenkettentheorie (Ehrlich). Jede lebende Zelle besteht aus einem Leistungskern und aus einer großen Zahl demselben angefügter Seitenketten oder Rezeptoren; diese dienen im normalen Leben des Protoplasmas zur Ernährung, indem sie alle möglichen in den Organismus gelangten fremdartigen Stoffe zu Nahrungszwecken an sich reißen und für den Leistungskern assimilieren; außerdem können aber auch andere Stoffe gebunden werden, z. B. die Toxine. Zur Bindung haben die S. bestimmte Haftapparate, haptophore Gruppen; auf diese sind die haptophoren Gruppen der verschiedenartigen, in den Organismus gelangenden fremdartigen Stoffe eingestellt. Eine solche Bindung kann aber nur stattfinden, wenn die haptophoren Gruppen der S. und die der Haptine aufeinander passen, „wie der Schlüssel zum Schloß paßt". Die Besetzung von S. durch die haptophoren Gruppen der Haptine bedingt für das Leben, insbesondere für die Ernährung der Zelle einen Defekt; die Zelle ersetzt diesen Defekt durch Neubildung von S., die, einem biologischen Gesetz folgend, sich nicht auf den Ersatz des Defektes beschränkt, sondern zur Überregeneration führt. Die überschüssigen S. werden von der Zelle abgestoßen und gelangen ins Blut; sie sind die Antikörper (Antitoxine usw.), welche entsprechend ihrer Entstehung die Eigenschaft haben, die ihnen in der Blutbahn begegnenden Haptine (Toxine u. a.) abzufangen und zu binden, bevor diese an die Zellen gelangen.

Die S. läßt sich kurz zusammenfassen: Ein Toxin ist nur krankmachend für solche Individuen, welche eine das Toxin chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen. Die Teile der Zellen, an welche das Gift gebunden wird, sind die Seitenketten oder Rezeptoren. Die Antitoxine entstehen, wenn diese Seitenketten abgestoßen werden und in das Blut übergehen; dieselben Organe, welche eine spezifische Beziehung zu den Toxinmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlauf des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder regenerierten Seitenketten, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zellen. Ganz analog ist der Vorgang bei der Bildung anderer Antikörper, wie Bakteriolysine, Hämolysine u. a.

Sensibilisator (Bordet) s. Substance sensibilisatrice.

Sensibilisierte Bazillen. Mit Immunserum versetzte Bazillen.

Serumdiagnose. Identifizierung einer Kultur oder Diagnose einer Krankheit mittels der Bakteriolysine (s. d.) oder der Agglutinine (Gruber-Widalsche Reaktion), s. auch Präzipitine und Komplementbindung.

Serumdiagnose der Syphilis (v. Wassermann-A. Neisser-Bruck) s. Komplementbindung.

Serumkrankheit (v. Pirquet und Schick). Bei Injektionen von körperfremdem Serum (z. B. von Pferden gewonnenem Immunserum) auftretende Krankheitserscheinungen, Exantheme, Ödeme, Gelenkschmerzen, Drüsenschwellung. Diese Erscheinungen treten bei der wiederholten Injektion des fremdartigen Serums stürmischer und schneller auf als bei der erstmaligen (s. Überempfindlichkeit).

Simultanimpfung. Kombination von aktiver und passiver (s. d.) Immuni-

sierung, gleichzeitige Verimpfung von lebenden oder abgeschwächten Infektionserregern und dem betr. Serum.

Spermatoxine s. Zytolysine.

Stimuline (Metschnikoff). Substanzen, welche die Leukozytentätigkeit anregen.

Substance sènsibilisatrice, Sensibilisator (Bordet) = Immunkörper, Ambozeptor. Der thermostabile Teil des Immunserums wirkt nach Bordet in der Weise, daß er die Bakterien oder Blutkörperchen für die Wirkung der Alexine empfänglich, „sensibel" macht, so daß die Auflösung durch diese leicht erfolgt.

Tetanolysin, Tetanospasmin. Bestandteile des Tetanustoxins; das T.-Lysin löst rote Blutkörperchen auf, das T.-Spasmin erzeugt die für Tetanus charakteristischen Krämpfe. Dementsprechend bilden sich im Organismus nach Einverleibung des Tetanustoxins Antikörper gegen das T.-Lysin und das T.-Spasmin. Auch andere Toxine enthalten verschieden wirkende Bestandteile, so das Schlangengift vier verschiedene.

Therapia sterilisans magna (Ehrlich). Abtötung der Krankheitserreger im Organismus durch eine einmalige große Dosis eines chemischen Mittels.

Thermopräzipitation. Chloroform oder Kochextrakte von Organen an Milzbrand oder anderen Infektionen gefallener Tiere gibt mit spezifischen Seren Niederschläge.

Toxin. Wasserlösliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, welche von diesen in der Nährflüssigkeit gebildet und in sie ausgeschieden werden, ferner pflanzlichen und tierischen Ursprungs; sie sind empfindlich gegen Erwärmung. Charakteristisch ist die Latenzzeit der Toxinwirkung, d. h. die Zeit bis zum Auftreten der Vergiftungserscheinungen; ihr eigentliches Charakteristikum besteht in der Fähigkeit, spezifisches Antitoxin zu bilden, eine Eigenschaft, die bei chemisch definierbaren Giften bisher nicht beobachtet wurde.

Toxoide (Ehrlich). Ungiftige Modifikation der Toxine infolge längeren Aufbewahrens oder ½stündiger Erwärmung auf 65°; bei den T. ist die widerstandsfähige, bindende haptophore Gruppe (s. d.) erhalten und die gegen äußere Einflüsse empfindliche toxophore Gruppe, die die Vergiftung auslöst, zerstört. Man erhält mit den T. Antitoxine, wie mit den unveränderten Toxinen, ferner werden von den T. die Antitoxine ebenso gebunden, wie von den Toxinen. Ähnliche inaktive Modifikationen sind die Agglutinoide, Komplementoide u. a.

Toxon (Ehrlich). Primär relativ ungiftiger Bestandteil des Diphtherietoxins, der die diphtherische Spätlähmung bei Menschen und Tieren hervorruft; nach Immunisierung mit T. entsteht ein Antitoxin, welches das Auftreten der Spätlähmungen verhindert.

Toxophore Gruppe (Ehrlich). Die eigentliche giftauslösende Gruppe der Toxine, s. Toxoide und haptophore Gruppe.

TO, TR (R. Koch). Tuberkulinpräparate, hergestellt aus getrockneten und zerriebenen Tuberkelbazillen, die zentrifugiert werden, wobei eine obere klare Flüssigkeit, TO, und ein schleimiger Bodensatz, TR, sich bildet; letzterer soll stark immunisierend wirken, ohne erhebliche Reaktion hervorzurufen.

Tuberkulin (R. Koch). Filtrat von 6—8 Wochen alten Tuberkelbazillenkulturen, das durch Erhitzen auf 100° auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft ist (Alttuberkulin).

Tuberkulozidin (Klebs). Durch Reinigung des Tuberkulins dargestelltes Präparat zur Behandlung der Tuberkulose.

Tulase (v. Behring). Impfstoff gegen Tuberkulose, mit Chloralhydrat behandelte Tuberkelbazillen; durch Immunisierung von Tieren entsteht die Antitulase.

Typhusdiagnostikum (Ficker). Haltbare Aufschwemmung von abgetöteten Typhuskulturen zur Gruber-Widalschen Reaktion, ebenso gibt es ein Paratyphus-, Rotz- und Fleckfieberdiagnostikum.

Überempfindlichkeit. Syn. Anaphylaxie. 1. Gegen bakterielle Toxine: gesteigerte Giftempfindlichkeit bei hochimmunisierten Tieren, z. B. bei Tetanus, so daß diese trotz sehr starken Antitoxingehaltes des Blutes durch geringe Giftdosen zugrunde gehen. Die Tuberkulinreaktion beruht auf einer Ü. der Tuberkulösen gegen das Gift der Tuberkelbazillen. 2. Gegen fremdartiges Eiweiß: Nach wiederholter Injektion des gleichen fremdartigen Serums bei Tieren eintretende Ü. gegen kleine Mengen desselben Serums, wodurch die Tiere oft plötzlich unter dyspnoischen Erscheinungen (anaphylaktischer Chok) zugrunde gehen (Arthussches Phänomen).

Vakzinebehandlung. Behandlung chronischer Affektionen (z. B. Staphylokokkeninfektionen) mit abgetöteten Kulturen.

Wassermannsche Reaktion s. Komplementbindung.
Weil-Felixsche Reaktion. Agglutination des Proteus X 19 durch das Serum des Fleckfieberkranken.
Widalsche Reaktion s. Gruber-Widalsche Reaktion.

Zymophore Gruppe (Ehrlich) s. Komplemente und Rezeptoren.
Zytase (Metschnikoff). Von den Leukozyten gebildete bakterizide Stoffe. Syn. Alexine.
Zytolysine, Zytotoxine (Metschnikoff). Stoffe, die im Körper nach Einverleibung von fremden Zellen der verschiedensten Art gebildet werden; nach Injektion von Spermatozoen bilden sich Spermatoxine (spermatozide Substanzen), welche die Geißelbewegung der Spermatozoen zum Stillstand bringen; bei weißen Blutkörperchen Leukotoxin, bei Nierenzellen Nephrotoxin, bei Gehirnzellen Neurotoxin. Die Z. wirken spezifisch, d. h. bei entsprechender Verdünnung des zytotoxischen Serums nur auf die zur Vorbehandlung dienenden Stoffe einer gleichen Tierart; sie bestehen wie die Bakterio- und Hämolysine, die auch zu den Z. gehören, aus zwei Komponenten: dem Komplement und dem Ambozeptor. Nach Injektion von zytotoxischem Serum bilden sich Antizytotoxine, welche die Wirkung der Z. aufheben, z. B. Antispermatoxine.
Zytophile Gruppe (Ehrlich) s. Ambozeptor.

Zusammenstellung der zurzeit hauptsächlich in den Verkehr gebrachten Impfstoffe und Sera.

I. Zur Verwendung am Menschen.

a) Impfstoffe.

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
1. Choleraimpfstoff	Aufschwemmung virulenter Cholerabazillen, die zuvor durch Einwirkung von Temperaturen (55 bis 56°) abgetötet wurden	subkutan	zur vorbeugenden Schutzimpfung
2. Colivakzine	sterile Aufschwemmung getöteter Kulturen	intramuskulär intravenös	zur Vorbeugung und Behandlung
3. Gonokokkenvakzine	aus abgetöteten Gonokokkenreinkulturen, deren Züchtung zuvor teilweise auf Nährböden mit genuinem Eiweiß erfolgte	subkutan, intramuskulär, intravenös	zur Feststellung und Behandlung, insbesondere gonorrhoisch. Gelenkerkrankungen, Nebenhodenentzündungen und sonstiger Komplikationen der Gonorrhoe
4. Kuhpockenlymphe	durch Impfung von Kälbern mit infektiösem Material der menschlichen Pockenpusteln	intrakutan	zur Vorbeugung
5. Paratyphus A-Impfstoff 6. Paratyphus B-Impfstoff	Aufschwemmung virulenter Paratyphus A- bzw. B-Bazillen, die zuvor durch Einwirkung von Temperaturen (55—56°) abgetötet wurden	subkutan	zur vorbeugenden Schutzimpfung
7. Pestimpfstoff	aus virulenten Pestagarkulturen hergestellt	subkutan	zur Vorbeugung
8. Pneumokokkenvakzine	sterile Aufschwemmung getöteter Kulturen	intramuskulär, intravenös	zur Vorbeugung und Behandlung
9. Ruhrimpfstoffe	sterile Aufschwemmung abgetöteter Kulturen	subkutan	zur Vorbeugung und Behandlung
Ruhrimpfstoff Dysbakta nach Böhnke	Toxisch-antitoxischer Impfstoff	subkutan	zur Vorbeugung und Behandlung

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
10. Staphylokokkenvakzine	aus Reinkulturen von verschiedenen vom Menschen herstammenden Staphylokokkenarten	subkutan intramuskulär intravenös	zur Vorbeugung und Behandlung der Furunkulose, Akne, Staphylokokkensykosis u. aller anderen Formen lokalisierter Staphylokokkeninfektionen
11. Streptokokkenvakzine	aus Reinkulturen von Streptokokken	subkutan	zur Behandlung von Erysipel, Streptokokkenlymphangitis und allen lokalis. Streptokokkeninfektionen
12. Trichophytin (Trichon)	aus zahlreichen verschiedenen Trichophyton-Stämmen	subkutan intrakutan kutan intravenös	zur Feststellung und Behandlung
13. Tuberkulin Koch-Alt	aus Glyzerinbouillonkulturen des Tuberkelbazillus vom Typus humanus, welche nach vorheriger Abtötung auf $^1/_{10}$ ihres Volumens eingeengt wurden. Hierauf wird die Flüssigkeit durch Filtrieren von d. Tuberkelbazillen befreit	subkutan intrakutan perkutan konjunktival	zur Feststellung und Behandlung
14. Tuberkulin-Neu	aus gut getrockneten Kulturen v. Tuberkelbazillen, welche nach vorheriger mechanischer Zertrümmerung durch Verreiben in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurden, hierauf zentrifugiert werden. In einem Teil des Zentrifugats sind die bei d. endgültigen Herstellung des Tuberkulin-Neu verwandten Stoffe enthalten	subkutan intrakutan perkutan	zur Feststellung und Behandlung
15. Neu-Tuberkulin-Bazillen-Emulsion	aus einer Aufschwemmung von einem Teil pulverisierter Tuberkelbazillen mit 100 Teilen dest. Wassers, der gleiche Teile Glyzerin zugesetzt sind	subkutan intrakutan perkutan	zur Feststellung und Behandlung
16. Verschiedene Tuberkuline	siehe die betreffenden Angaben im Text		
17. Tuberkulose-Impfstoff nach Friedmann ebenso Chelonin nach Piorkowski	mit einem Schildkröten-Tuberkelbazillenstamm, der nur geringe krankmachende Eigenschaften und minimale Giftigkeit besitzt und sich deshalb zur aktiven Immunisierung eignet	subkutan intrakutan	zur Vorbeugung und Behandlung

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
18. Verschiedene Typhusimpfstoffe	aus Kulturen virulenter Typhusbazillen, die zuvor bei 55—56° abgetötet wurden	subkutan	zur Vorbeugung
19. Diagnostika: Fickers Diagnostikum für Typhus, Paratyphus A u. B, Ruhr (Shiga u. Flexner), Coli, Cholera	enthält besonders vorbehandelte abgetötete Bazillen		zur serodiagnostisch. Untersuchung auf die der Art des Diagnostikums entsprechende Krankheit
Haltbares Fleckfieber-Diagnostikum nach Dr. Schiff	enthält besonders vorbehandelte, abgetötete Bazillen des Proteus X_{19}		zur diagnostischen Agglutinationsuntersuchung des Blutes auf Fleckfieber
20. Pyocyanase	filtrierbares Ferment des Bacillus pyocyaneus, in alten eingedampften Bouillonkulturen nachweisbar	lokal, auf Wunden als Flüssigkeit oder Salbe	zur Behandlung bei durch Bacillus pyocyaneus hervorgerufenen infektiösen Prozessen
21. Präparate zur Proteinkörpertherapie			zur Proteinkörpertherapie (s. Protoplasmaaktivierung, S. 126)
22. Aolan, Ophthalmosan	keimfreie Milch	subkutan	
23. Caseosan	Milchkasein	subkutan, intravenös	
24. steriles Serum			

b) Sera.

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
1. Diphtherieserum	durch Immunisierung von Pferden und Rindern mit steigenden Dosen keimfreien Diphtherietoxins	subkutan intramuskulär intravenös	zur Behandlung und Vorbeugung
Behrings Diphtherie-Schutzmittel „TA“	Mischung von Diphtherietoxin und Antitoxin	intrakutan	zur Vorbeugung (aktive Immunisierung). Bei Verdacht bereits erfolgter Infektion zu kombinieren mit subkutaner Injektion von 20 AE des Behringschen Originalheilserums
2. Dysenterieserum	Antitoxisches Serum, von Pferden, die mit einer großen Anzahl verschiedener Dysenteriestämme, Pseudodysenteriestämme oder deren Giften immunisiert wurden	subkutan intramuskulär	zur Vorbeugung und Behandlung

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
3. Gasbrandserum	Antibakterielles und antitoxisches Serum, hergestellt mit einer ganzen Reihe von anaeroben Bakterien, die bei einer großen Anzahl v. Gasödemerkrankungen gefunden wurden	subkutan intramuskulär	zur Vorbeugung und Behandlung bei Weichteilknochenschüssen der Gliedmaßen und des Rumpfes
4. Genickstarreserum	durch Immunisierung von Tieren nach systematisch. Behandlung mit Kulturen verschiedener Stämme des Diplococcus intracellularis und ihrer Derivate	subkutan intravenös intralumbal	zur Vorbeugung und Behandlung
5. Grippeserum	von Pferden, die mit Influenzabazillen und Streptokokken immunisiert worden sind	subkutan	zur Behandlung
6. Maltafieberserum	von Pferden, die mit den Nukleoproteinen virulenter Kulturen des Mikrococcus melitensis hoch immunisiert wurden	subkutan	zur Behandlung
7. Milzbrandserum	von Tieren, welche wiederholt mit abgeschwächten Milzbrandbazillen vorbehandelt wurden	subkutan intramuskulär intravenös	zur Behandlung
8. Pestserum	von Pferden, d. durch Einspritzung von abgetöteten u. lebenden Pestkulturen immunisiert wurden	subkutan	zur Vorbeugung und Behandlung
9. Pneumokokkenserum	durch Immunisieren von Pferden oder Maultieren mit einer Reihe von unter sich verschiedenen virulenten Pneumokokkenkulturen	subkutan intramuskulär intravenös	zur Vorbeugung und Behandlung
10. Streptokokkensera	durch Immunisieren von Pferden, welche mit einer Anzahl von aus frischen Streptokokkenerkrankungen des Menschen stammenden, durch Tierpassage virulent gemachten Streptokokkenstämmen hoch immunisiert wurden. Teilweise werden die Tiere mit Streptokokkenstämmen gleichzeitig immunisiert, die direkt vom Menschen gezüchtet wurden und bei denen eine Virulenzerhöhung durch die Tierpassage nicht vorgenommen wurde	subkutan intravenös intralumbal lokal	zur Behandlung bei Erkrankungen, die durch Streptokokken hervorgerufen wurden oder bei denen Streptokokkeninfektionen eine wesentliche Rolle spielen

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
11. Tetanusserum	durch Immunisierung von Pferden mit steigenden Dosen für Mäuse tödlichen Tetanustoxins	subkutan intravenös intralumbal intramuskulär	zur Vorbeugung und Behandlung
12. Diagnostische Sera:			
Präzipitierende Sera	Antiserum von Tieren gewonnen, die mit verschiedenen Eiweißarten behandelt wurden		zu forensischen Untersuchungen oder im Dienste der Nahrungsmitteluntersuchungen. Erzeugt mit dem zugehörigen Eiweiß Präzipitate
Agglutinierende Sera	von immunisierten Tieren		zur Erkennung d. Erreger des Typhus und Paratyphus, der Ruhr, Cholera und anderer Infektionskrankheiten
Präzipitierendes Milzbrandserum	von behandelten Tieren		ausschließlich z. Feststellung des Milzbrandes. Erzeugt in Dekokten von Organen an Milzbrand verendeter Tiere charakteristische Niederschläge
13. Graminol	bestimmte, dem Blute der Pflanzenfresser entstammende Schutzstoffe enthaltend	als Schnupfpulver oder Graminolcreme	zur Vorbeugung und Behandlung des Heufiebers
14. Pollantin	Serum von mit Gramineen-Pollen behandelten Pferden	als Schnupfpulver	zur Vorbeugung und Behandlung des Heufiebers

II. Zur Verwendung bei Tieren.

a) Impfstoffe.

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
1. Druse-Impfstoffe, Vakzine, Schutzlymphe oder polyvalente Bakterienextrakte	aus verschiedenen ihrer krankmachenden Eigenschaften beraubten, stark immunisierende Eigenschaften besitzenden sensibilisierten Druse-Streptokokken	subkutan intravenös	zur Vorbeugung und Behandlung
2. Impfstoffe gegen Geflügelcholera	aus den betreffenden Erregern	subkutan	zur Schutz-, Not- und Heilimpfung
3. Impfstoffe gegen Hundestaupe			
4. Desgl. gegen Kälberpneumonie	aus Aufschwemmung resp. Extrakten des Bacillus bipolaris septicus	subkutan	zur Simultanimmunisierung der Kälber bei septischer Pneumonie

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
5. Impfstoffe gegen Kälberruhr	hergestellt als polyvalenter Bazillenextrakt aus verschiedenen Stämmen der Ruhrbazillen und aus Reinkulturen des Bacterium coli	subkutan	zum Immunisieren hochtragender Kühe
6. Verschiedene Milzbrandimpfstoffe	bestehend aus abgeschwächten Milzbrandkulturen in verschiedener Stärke	subkutan	zur Vorbeugung und Heilimpfung bei der Simultanimmunisierung
7. Verschiedene Rauschbrandimpfstoffe	Impffäden mit genau abgemessenen Mengen eines sporenhaltig. Rauschbrandpulvers der Type A und F	subkutan intrakutan	zur Schutz-(Simultan-)Impfung
8. Rotlaufimpfstoffe	durch Abschwemmung nachträglich abgetöteter virulenter Rotlaufstreptokokkenkulturen	subkutan	zur Simultanimmunisierung bei d. Schutz- und Notimpfung
9. Schweineseuche-Impfstoffe, Vakzine, Schutzlymphe oder polyvalente Bakterienextrakte	polyvalenter Bazillenextrakt	subkutan	zur Simultanimmunisierung
10. Desgl. gegen Schweinepest	mit Hilfe des ultravisiblen filtrierbaren Schweinepestvirus	subkutan	zur Schutzimpfung durch Simultanimmunisierung
11. Desgl. gegen Schweinetyphus	mit Hilfe des Bacillus Voldagsen oder Paratyphusbazillen	subkutan	ausschließlich zur Schutzimpfung
12. Desgl. gegen seuchenhaften Abort	ein auf besondere Weise präpariertes wässeriges Extrakt, aus Reinkulturen des Bangschen Bazillus hergestellt	subkutan	zur Feststellung, Schutz- und Heilimpfung
13. Verschiedene Staphylokokkenvakzine	multivalente Vakzine, hergestellt aus einer größeren Anzahl von verschiedenen Tierkrankheiten entstammenden Staphylokokkenkulturen	subkutan	zur Heilimpfung
14. Verschiedene Tuberkuline	aus Reinkulturen vom Typus bovinus	subkutan	zur Behandlung
15. Diagnostika:			
Tuberkuline	aus Reinkulturen der Tuberkelbazillen vom Typus bovinus	ins Auge	zur Feststellung der Tuberkulose
Ascoli (Milzbranddiagnostikum)	aus milzbrandigen Organen		zur Präzipitationsprobe, zur Feststellung des Milzbrandes

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
Mallein	aus **Reinkulturen von Rotzbazillen**	**subkutan ins Auge kutan zur Malleinprobe**	**zur Feststellung des Rotzes**

b) Sera.

1. Brustseucheserum	von Pferden, die mit dem ovoiden Bazillus von Lignières und dem Schützschen Brustseuche-Streptokokkus hoch immunisiert wurden	subkutan intravenös	zur Schutz- und Heilimpfung
2. Drusesera	von Pferden, die mit abgetöteten Druseerregern verschiedener Stämme in steigenden Mengen immunisiert wurden	subkutan	zur Behandlung
3. Geflügelcholeraserum	polyvalentes Serum, hergestellt durch Immunisierung von Tieren mit den Erregern der Geflügelcholera	subkutan	zur Not-, Schutz- und Heilimpfung
4. Hundestaupeserum	durch Immunisieren von Tieren mit den betreffenden Erregern	subkutan	zur Schutz- und Heilimpfung
5. Verschiedene Sera gegen Kälber-, Fohlen- und Lämmerlähme	Serum von Tieren, welche immunisiert wurden mit Bakterien, die bei der Kälber-, Fohlen- und Lämmerlähme gefunden werden	subkutan intramuskulär	zur Schutzimpfung und Behandlung
6. Verschiedene Sera gegen Kälberpneumonie	polyvalentes Serum, von Tieren, die mit den Erregern der infektiösen Lungenentzündungen der Kälber immunis. wurden	subkutan	zur Simultanimmunisierung und Heilimpfung
7. Verschiedene Sera gegen Kälberruhr	polyvalentes bakterizid-antitoxisches Serum, gewonnen durch Verimpfung verschiedener hochvirulenter Ruhrstämme auf Tiere	subkutan	zur Schutz- und Heilimpfung
8. Koliserum, Parakoliserum	analog hergestellt	subkutan	zur Heilimpfung
9. Milzbrandserum	von Tieren, welche mit abgeschwächten Milzbrandbakterienkulturen vorbehandelt wurden	subkutan intramuskulär intravenös	zur Heil- und Notimpfung
10. Rauschbrandserum	durch Immunisieren von Tieren mit dem Rauschbranderreger	subkutan intravenös	zur Vorbeugung (Simultanimmunisierung), zur Behandlung

	Gewinnung	Einverleibung	Verwendung
11. Rotlaufserum	von Pferden, welche mit steigenden Dosen einer größeren Anzahl verschiedener virulenter Rotlaufkulturen immunisiert wurden	subkutan intravenös	zur Vorbeugung (Simultanimmunisierung), zur Behandlung
12. Schafpneumonieserum	durch Immunisierung von Tieren mit dem Erreger	subkutan	zur Behandlung
13. Schweineseucheserum	Immunserum, hergestellt vermittels der Immunisierung von Tieren mit möglichst differenten, für Laboratoriumstiere und für Schweine hochpathogenen Kulturen des Bacillus suisepticus	subkutan intravenös	zur Schutzimpfung (Simultanimmunisierung), zur Notimpfung, zur Heilimpfung
14. Schweinepestsera	mit Hilfe des ultravisiblen filtrierbaren Schweinepestvirus	subkutan	zur Schutzimpfung, zur Not- und Heilimpfung
15. Mischsera gegen Schweineseuche und Schweinepest	bivalentes Serum gegen Suiseptikus- u. Suipestifererkrankungen, durch Immunisierung von Tieren mit beiden Erregern	subkutan intravenös	zur Schutz- und Heilimpfung
16. Serum gegen Influenza der Schweine 17. Serum gegen Schweinetyphus und Paratyphus	durch Immunisieren von Tieren mit den entsprechenden Erregern	subkutan	zur Behandlung
18. Tetanusserum	Antitoxisches Serum gegen Tetanus, hergestellt durch Einspritzung von Pferden mit steigenden Mengen tödlicher Tetanustoxine	subkutan intramuskulär intraneural intradural intralumbal	zur Schutz- und Heilimpfung
19. Streptokokkensera Petechialfieberserum	durch Immunisierung von Rindern und Pferden, die mit den verschiedensten hochvirulenten Tier-Streptokokkenstämmen behandelt wurden	subkutan	zur Schutz- und Heilimpfung

Sachregister.

